(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0019799**

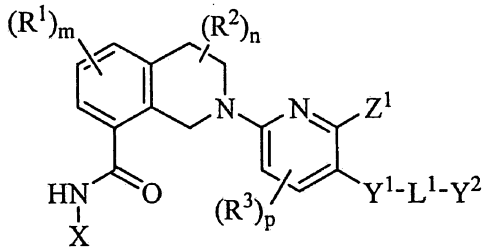
(51)[7] **C07D 417/14**

(13) **B**

(21) 1-2014-01538
(22) 11.10.2012
(86) PCT/US2012/059717 11.10.2012
(87) WO2013/055895 18.04.2013
(30) 61/547,165 14.10.2011 US
PCT/CN2012/078372 09.07.2012 CN
(45) 25.09.2018 366
(43) 27.10.2014 319
(73) ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road North Chicago, IL 60064, United States of America
(72) WANG, Le (US), DOHERTY, George (US), WANG, Xilu (US), TAO, Zhi-Fu (CN), BRUNKO, Milan (US), KUNZER, Aaron R. (US), WENDT, Michael D. (US), SONG, Xiaohong (CN), FREY, Robin (US), HANSEN, Todd M. (US), SULLIVAN, Gerard M. (US), JUDD, Andrew (US), SOUERS, Andrew (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT GÂY CHẾT TẾ BÀO THEO CHƯƠNG TRÌNH ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ, BỆNH MIỄN DỊCH, BỆNH TỰ MIỄN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) trong đó các biến như được định nghĩa trong bản mô tả, có tác dụng ức chế hoạt tính của protein u bạch huyết tế bào B rất lớn (Bcl- xL - B-cell lymphoma-extra large) chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có tác dụng ức chế hoạt tính của protein u bạch huyết tế bào B rất lớn (Bcl- xL – B-cell lymphoma-extra large) chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất và dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng trong phương pháp điều trị bệnh trong đó protein Bcl- xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự chết tế bào theo chương trình được ghi nhận là quá trình sinh học thiết yếu đối với sự cân bằng nội mô của tất cả các sinh vật sống. Cụ thể, ở động vật có vú, sự chết tế bào theo chương trình được chứng minh là có tác dụng điều hòa sự phát triển phôi sớm. Trong thời gian sống về sau, sự chết tế bào là một cơ chế mặc định, nhờ đó các tế bào nguy hiểm tiềm tàng (ví dụ, tế bào mang khiếm khuyết gây ung thư) được loại bỏ. Một số quá trình chết tế bào theo chương trình chưa được phát hiện, và một trong số các quá trình quan trọng nhất liên quan đến họ protein Bcl-2, đây là các chất điều hòa chính của quá trình ty thể (còn được gọi là "nội tại") của sự chết tế bào theo chương trình. (Xem tài liệu: “Danial, N.N. and Korsmeyer, S.J. *Cell* (2004) 116, 205-219”). Các vùng tương đồng cấu trúc BHl, BH2, BH3 và BH4 là đặc trưng của họ protein này. Họ protein Bcl-2 có thể được phân loại tiếp thành ba phân họ tùy thuộc vào số lượng vùng tương đồng của mỗi protein và hoạt tính sinh học của nó (tức là nó có chức năng thúc đẩy hay chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình).

Phân nhóm thứ nhất bao gồm các protein có cả 4 vùng tương đồng, tức là các vùng BH1, BH2, BH3 và BH4. Tác dụng chung của chúng là chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, tức là giữ cho tế bào không bắt đầu quá trình chết tế bào. Các protein như Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 và Bfl-1/A1 là thành viên của phân nhóm thứ nhất này. Các protein thuộc phân nhóm thứ hai chứa ba vùng tương đồng là BHl, BH2 và BH3, và có tác dụng thúc đẩy quá trình chết tế bào

theo chương trình. Hai protein chính đại diện cho phân nhóm thứ hai này là Bax và Bak. Cuối cùng, phân nhóm thứ bao gồm các protein chỉ chứa vùng BH3 và các thành viên của phân nhóm này thường được gọi là "protein chỉ chứa BH3". Tác dụng sinh học của chúng đối với tế bào là thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình. Các protein Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, và Puma là các ví dụ về phân nhóm protein thứ ba này. Cơ chế chính xác nhờ đó các protein thuộc họ Bcl-2 điều hòa quá trình chết tế bào chưa được biết hoàn toàn và sự hiểu biết về cơ chế này là lĩnh vực hoạt động nghiên cứu của cộng đồng khoa học. Theo một giả thuyết về tác dụng điều hòa quá trình chết tế bào của các protein thuộc họ Bcl-2, protein chỉ chứa BH3 còn được phân loại thành protein là "chất hoạt hóa" (ví dụ, protein Bim và Bid) hoặc "chất gây cảm ứng" (ví dụ, protein Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf, và Puma) tùy thuộc vào chức năng điều hòa của chúng.

Nguyên tắc cơ bản để đạt được sự nội cân bằng mô là đạt được sự cân bằng tinh vi của các tương tác giữa ba phân nhóm protein này trong tế bào. Các nghiên cứu gần đây đã cố gắng làm sáng tỏ cơ chế nhờ đó các phân nhóm protein thuộc họ Bcl-2 thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình và chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình tương tác để cho phép tế bào xảy ra sự chết tế bào theo chương trình. Sau khi thu được tín hiệu nội bào hoặc ngoại bào trong tế bào, quá trình hoạt hóa protein chỉ chứa BH3 sau dịch mã hoặc phiên mã xảy ra. Protein chỉ chứa BH3 là các chất gây cảm ứng chủ yếu của các tầng chết tế bào theo chương trình bao gồm, như một bước, quá trình hoạt hóa các protein thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình Bax và Bak trên màng ty thể trong tế bào. Khi quá trình hoạt hóa protein Bax và/hoặc Bak hoặc được gắn với màng ty thể hoặc di chuyển tới màng này, protein Bax và/hoặc Bak oligome hóa để dẫn đến sự thẩm thấu màng ngoài ty thể (mitochondrial outer membrane permeabilization - MOMP), giải phóng sắc tố tế bào C, và hoạt hóa xuôi dòng caspaza thực hiện, để cuối cùng dẫn tới sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào. Một số nhà nghiên cứu giả thuyết rằng một số protein chỉ chứa BH3 nhất định (ví dụ, Puma, Bim, Bid) là "chất hoạt hóa" ở chỗ các protein này gắn trực tiếp các protein thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình Bax và Bak để khơi mào MOMP, trong khi các protein chỉ chứa BH3 khác (ví dụ, protein Bad, Bik và Noxa) là "chất gây cảm

ứng" và gián tiếp gây ra quá trình oligome hóa Bax và Bak bằng cách gắn với các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình (ví dụ, protein Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) và thay thế và "giải phóng" protein chỉ chứa BH3 tác dụng như "chất hoạt hóa", sau đó, protein này gắn với và hoạt hóa protein thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Bax, Bak) để gây chết tế bào. Các nhà nghiên cứu khác gợi ý rằng các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình gắn kết và chelat hóa trực tiếp Bax và Bak và tất cả các protein chỉ chứa BH3 điều hòa tương tác này bằng cách gắn với các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) dẫn đến sự giải phóng Bax và Bak. Xem tài liệu: "Adams, J.M. and Cory S. *Oncogene* (2007) 26, 1324-1337; Willis, S.N. *et al. Science* (2007) 315, 856-859". Mặc dù các tương tác chính xác mà thông qua nó các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình và thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 điều hòa sự chết tế bào theo chương trình vẫn là vấn đề đang tranh cãi, có nhiều bằng chứng khoa học cho thấy rằng các hợp chất có tác dụng ức chế sự gắn protein chỉ chứa BH3 với các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 sẽ thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào.

Các quá trình chết tế bào theo chương trình bị rối loạn điều hòa được cho là có liên quan đến bệnh lý học của nhiều bệnh quan trọng như các tình trạng thoái hóa thần kinh (sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa tăng), như bệnh Alzheimer; và bệnh tăng sinh (sự chết tế bào theo chương trình được điều hòa giảm) như bệnh ung thư, bệnh tự miễn và các tình trạng tiền huyết khối.

Theo một khía cạnh, việc cho rằng quá trình chết tế bào theo chương trình được điều hòa giảm (và cụ thể hơn là nhóm protein Bcl-2) có liên quan đến sự khởi phát tình trạng ung thư ác tính đã cho thấy cách mới để điều trị bệnh vẫn chưa rõ ràng này. Ví dụ, nghiên cứu đã cho thấy rằng các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2 và Bcl-xL được biểu hiện quá mức trong nhiều loại tế bào ung thư. Xem tài liệu: "Zhang J.Y., *Nature Reviews/Drug Discovery*, (2002) 1, 101; Kirkin, V. *et al. Biochimica et Biophysica Acta* (2004) 1644, 229-249" và "Amundson, S.A. *et al. Cancer Research* (2000) 60, 6101-6110". Tác dụng của sự điều hòa giảm này là sự sống sót của các tế bào đã biến đổi, nếu không thì các tế

bào này sẽ bị chết tế bào theo chương trình ở điều kiện bình thường. Sự lặp lại các khiếm khuyết này đi kèm với sự tăng sinh không được kiểm soát được cho là điểm bắt đầu của sự phát triển ung thư. Ngoài ra, nghiên cứu đã cho thấy rằng protein chỉ chứa BH3 có thể tác dụng như chất ức chế khối u khi được biểu hiện trong động vật bị bệnh.

Các phát hiện này cũng như nhiều phát hiện khác đã có thể tìm ra các chiến lược mới trong việc phát hiện dược chất để điều trị bệnh ung thư. Nếu phân tử nhỏ có thể tác dụng giống như protein chỉ chứa BH3 có thể đi vào tế bào và khắc phục được sự biểu hiện quá mức protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, thì nó có thể điều chỉnh lại quá trình chết tế bào theo chương trình. Chiến lược này có thể có ưu điểm là có thể làm giảm vấn đề kháng thuốc, vấn đề này thường là hậu quả của việc điều hòa giảm sự chết tế bào theo chương trình (sự sống sót bất thường).

Các nhà nghiên cứu cũng đã chứng minh được rằng tiểu cầu cũng chứa bộ máy chết tế bào theo chương trình cần thiết (ví dụ, Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, cytochrom *c*, caspaza-9, caspaza-3 và APAF-1) để thực hiện quá trình chết tế bào theo chương trình qua quá trình chết tế bào theo chương trình nội tại. Mặc dù quá trình sản sinh tiểu cầu lưu thông là một quá trình sinh lý bình thường, nhiều bệnh gây bởi hoặc bị trầm trọng bởi sự dư thừa, hoặc sự hoạt hóa không mong muốn của tiểu cầu. Điều này gợi ý rằng các chất điều trị có thể ức chế các protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình trong tiểu cầu và làm giảm số lượng tiểu cầu ở động vật có vú có thể là hữu ích trong việc điều trị các tình trạng tiền huyết khối và các bệnh đặc trưng bởi tình trạng thừa tiểu cầu, hoặc hoạt hóa tiểu cầu không mong muốn.

Tác giả sáng chế đã phát triển nhóm chất tương tự protein phân tử nhỏ chỉ có vùng BH3, tức là ABT-737 và ABT-263, gắn chắc chắn với nhóm phụ protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2 bao gồm Bcl-2, Bcl-w và Bcl-xL, nhưng chỉ gắn yếu với Mcl-1 và A1, và thể hiện tính độc tế bào theo cơ chế. Các hợp chất này được thử nghiệm trong các nghiên cứu trên động vật và có hoạt tính độc tế bào trên một số mô hình ghép khác loài khi được sử dụng dưới dạng chất điều trị duy nhất, cũng như làm tăng tác dụng của nhiều chất hóa trị liệu

trên mô hình ghép khác loài khác khi được sử dụng kết hợp. Xem tài liệu: "Tse, C. *et al. Cancer Res* (2008) 68, 3421-3428" và "van Delft, M.F. *et al. Cancer Cell* (2006) 10, 389-399". Các nghiên cứu *in vivo* này gợi ý khả năng sử dụng các chất ức chế protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 để điều trị bệnh liên quan đến quá trình chết tế bào theo chương trình bị rối loạn điều hòa.

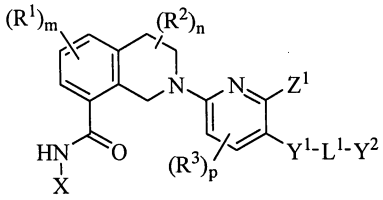
Mức biểu hiện tự nhiên của các thành viên protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 thay đổi trong các loại tế bào khác nhau. Ví dụ, trong các tiểu cầu non, protein Bcl-xL được biểu hiện ở mức cao và đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự chết tế bào (tuổi thọ) của tiểu cầu. Ngoài ra, trong một số loại tế bào ung thư, sự sống sót của tế bào ung thư là do sự rối loạn điều hòa quá trình chết tế bào theo chương trình gây bởi sự biểu hiện quá mức một hoặc nhiều protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2. Do vai trò quan trọng của họ protein Bcl-2 trong việc điều hòa sự chết tế bào theo chương trình trong cả tế bào ung thư và tế bào bình thường (tức là tế bào không ung thư), và sự thay đổi đã biết rõ giữa các loại tế bào của sự biểu hiện protein thuộc họ Bcl-2, có lợi nếu có chất ức chế phân tử nhỏ hướng đích chọn lọc và ưu tiên gắn với một loại hoặc một phân nhóm protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2, ví dụ, gắn với protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình thuộc họ Bcl-2 được biểu hiện quá mức trong loại bệnh ung thư nhất định. Hợp chất chọn lọc này cũng có thể có một số ưu điểm trong thiết lập lâm sàng, ví dụ, cho phép lựa chọn linh hoạt chế độ liều, giảm tác dụng độc hại trúng đích ở tế bào bình thường, ngoài các ưu điểm khác (ví dụ, tình trạng giảm limphô bào đã được quan sát ở chuột thiếu hụt Bcl-2). Xem tài liệu: "Nakayama, K. *et al. PNAS* (1994) 91, 3700-3704".,

Do vấn đề nêu trên, cần có chất điều trị phân tử nhỏ có thể ức chế chọn lọc hoạt tính của một loại hoặc một phân nhóm protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2, ví dụ, hoạt tính của protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-xL. Sáng chế ít nhất là đáp ứng yêu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tìm ra chất điều trị phân tử nhỏ có thể ức chế chọn lọc hoạt tính của một loại hoặc một phân nhóm protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-2, ví dụ, hoạt tính của protein chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình Bcl-xL.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, cụ thể là hợp chất có công thức (I):



công thức (I)

hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này, trong đó:

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng nhóm X tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

Y^1 là phenylen, hoặc C_{5-6} heteroarylen; tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^1 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

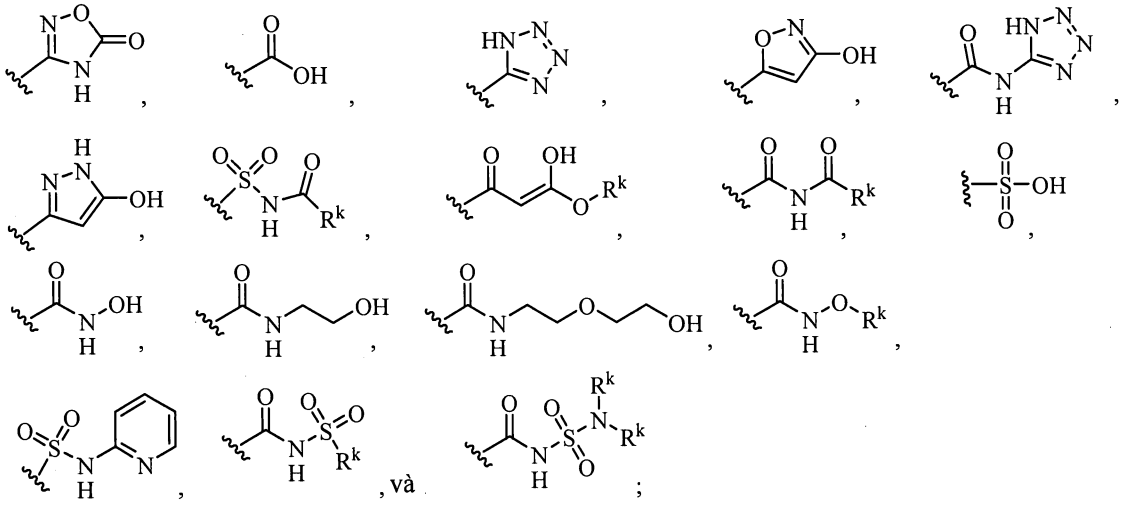
Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử carbon cùng với nguyên tử carbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$,

$NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl nêu trên tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$- phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13}, hoặc R^{12} và R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl này tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

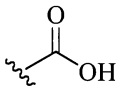
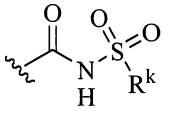
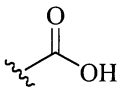
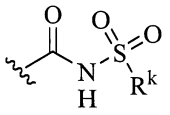
n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl hoặc phenyl.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl; nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl, và X là benzo[d]thiazolyl; nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl hoặc phenyl, và X là benzo[d]thiazolyl; nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl; và Z^1 là  , hoặc  . Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl hoặc phenyl; và Z^1 là  , hoặc  .

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl; L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl; trong đó R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl hoặc phenyl; L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl; trong đó R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl; L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$ -$(CR^6R^7)_r$; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là hydro. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl hoặc phenyl; L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-

$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$ -$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(4-flophenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-carboxy-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-phenylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(diphenylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(morpholin-4-yl)-1-phenylpropyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metylpropyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(2-metoxyetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-clophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-benzylphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylmetyl)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-metyl-3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-5-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylmetoxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[4-(xyclohexyloxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[4-(xyclohexylmetoxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(xyclohexyloxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-clo-3-(xyclohexyloxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylamino)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-flophenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(3,3-dimetylxyclohexyl)oxy]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-5-(etoxycacbonyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-carboxy-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzoyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-xyano-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(piperidin-1-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6,6'-bis[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]-3,3'-bipyridin-2,2'-dicarboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-(xyclohexylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-[metyl(phenyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(metoxymetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,3-dimetyl-1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxyetyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[1-xyclohexyl-3-(morpholin-4-yl)propyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]xycloheptyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[metyl(phenyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(3,3-dimetylxyclohexyl)(metyl)amino]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(5-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)-metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-xyano-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxyxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dimetoxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]xyclohexyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dihydroxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(dimetylamino)xyclohexyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(xyclohexylcacbonyl)(metyl)amino]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylsulfonyl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[(1-metylxyclohexyl)carbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[(xyclohexylsulfonyl)(metyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-{2-xyano-3-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)pyrolidin-1-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(piperidin-1-yl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-xyclohexyl-3-metoxypropyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylamino)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(2,6,6-trimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-indazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic; và muối được

chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh

nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ký hiệu viết tắt và định nghĩa

Nếu không được định nghĩa theo cách khác ở đây, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng liên quan đến sáng chế sẽ có nghĩa mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu theo cách thông thường. Nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ cần phải rõ ràng, tuy nhiên, trong trường hợp có thể có nhiều nghĩa bất kỳ, các định nghĩa đưa ra ở đây được ưu tiên hơn định nghĩa bất kỳ theo từ điển hoặc định nghĩa từ bên ngoài. Trong bản mô tả này, việc sử dụng từ "hoặc" có nghĩa "và/hoặc" nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ "chứa" không làm giới hạn phạm vi sáng chế. Liên quan đến việc sử dụng từ "chứa" trong bản mô tả này (kể cả yêu cầu bảo hộ), người nộp đơn lưu ý rằng nếu ngữ cảnh không quy định khác, các từ này được sử dụng dựa trên sự hiểu biết cơ bản và rõ ràng để chúng được hiểu theo cách chung, chứ không phải cách riêng, và người nộp đơn dự định mỗi từ này cần được hiểu như vậy khi giải thích đơn này, kể cả các yêu cầu bảo hộ dưới đây. Đối với biến số xuất hiện nhiều hơn một lần trong nhóm thế bất kỳ hoặc trong hợp chất theo sáng chế hoặc các công thức bất kỳ khác ở đây, định nghĩa của nó trong mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó trong mỗi lần xuất hiện khác. Tổ hợp các nhóm thế được chấp nhận chỉ khi tổ hợp này dẫn đến hợp chất ổn định. Hợp chất ổn định là hợp chất có thể được tách với độ tinh khiết hữu ích ra khỏi hỗn hợp phản ứng.

Cần hiểu rằng hóa trị đúng được duy trì đối với tất cả các tổ hợp ở đây, gốc hóa trị một có nhiều hơn một nguyên tử được gắn qua các đầu bên trái của chúng, và gốc hóa trị hai được vẽ từ trái sang phải.

Như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, nếu không chỉ rõ điều ngược lại, các thuật ngữ sau đây có nghĩa được chỉ ra:

Thuật ngữ "alkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế hydrocarbyl no mạch thẳng hoặc mạch nhánh thường chứa từ 1 đến khoảng 10 nguyên tử carbon; hoặc theo một phương án khác, từ 1 đến khoảng 8

nguyên tử cacbon; theo một phương án khác, từ 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon; và theo một phương án khác, từ 1 đến khoảng 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm thế này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, và hexyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và thường là từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon; hoặc theo một phương án khác, từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon; theo một phương án khác, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon; và theo một phương án khác, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm thế này bao gồm etenyl (vinyl), 2-propenyl, 3-propenyl, 1,4-pentadienyl, 1,4-butadienyl, 1-butenyl, 2-butenyl, và 3-butenyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế hydrocarbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa một hoặc nhiều liên kết ba và thường là từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon; hoặc theo một phương án khác, từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon; theo một phương án khác, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon; và theo một phương án khác, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm thế này bao gồm etynyl, 2-propynyl, 3-propynyl, 2-butynyl, và 3-butynyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ "carboxyclyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế hydrocarbyl mạch vòng no (tức là "xycloalkyl"), mạch vòng no một phần (tức là "xycloalkenyl"), hoặc hoàn toàn không no (tức là "aryl") chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng ("nguyên tử trong vòng" là các nguyên tử liên kết với nhau để tạo ra vòng hoặc các vòng chứa nhóm thế mạch vòng). Nhóm carboxyclyl có thể có cấu trúc đơn vòng (có một vòng) hoặc đa vòng.

Nhóm carboxyclyl có thể có cấu trúc đơn vòng, nhóm này thường chứa từ 3 đến 8 nguyên tử trong vòng, thông thường hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng, và còn thông thường hơn nữa là 5 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về carboxyclyl đơn vòng này bao gồm xyclopropyl (xyclopropanyl), xyclobutyl (xyclobutanyl), xyclopentyl (xyclopentanyl), xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexyl (xyclohexanyl), xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xyclooxtanyl, và phenyl. Theo cách khác, nhóm carboxyclyl có thể có cấu trúc đa vòng (tức là có

thể chứa nhiều hơn một vòng). Ví dụ về nhóm carboxyclyl đa vòng bao gồm nhóm carboxyclyl có liên kết cầu, ngưng tụ và vòng spiro. Trong nhóm carboxyclyl dạng vòng spiro, một nguyên tử là nguyên tử chung của hai vòng khác nhau. Ví dụ về nhóm carboxyclyl dạng vòng spiro bao gồm spiropentanyl, spiro[3.5]nonanyl, và spiro[2.5]octanyl. Trong nhóm carboxyclyl có liên kết cầu, các vòng có chung ít nhất hai nguyên tử không liền kề. Ví dụ về nhóm carboxyclyl có liên kết cầu bao gồm bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl, và adamantanyl (trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decanyl). Trong hệ carboxyclyl vòng ngưng tụ, hai hoặc nhiều vòng có thể được ngưng tụ với nhau, sao cho hai vòng này có một liên kết chung. Ví dụ về nhóm carboxyclyl có hai hoặc ba vòng ngưng tụ bao gồm naphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl (tetralinyl), indenyl, indanyl (dihydroindenyl), antraxenyl, phenantrenyl, và decalinyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế hydrocarbyl no mạch vòng chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Nhóm xycloalkyl có thể là vòng cacbon đơn, nhóm này thường chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng và thông thường hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về nhóm xycloalkyl đơn vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, và xyclooctanyl. Theo cách khác, nhóm xycloalkyl có thể là nhóm đa vòng hoặc chứa nhiều hơn một vòng. Ví dụ về nhóm xycloalkyl đa vòng bao gồm nhóm carboxyclyl có liên kết cầu, ngưng tụ và vòng spiro. Ví dụ về xycloalkyl có liên kết cầu bao gồm adamantanyl (trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decanyl), và bixyclo[3.1.1]heptanyl.

Thuật ngữ "C_x-C_y xycloalkyl" để chỉ hệ vòng xycloalkyl chứa x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ "C_3-C_7 xycloalkyl" để chỉ hệ vòng xycloalkyl chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế hydrocarbyl mạch vòng no một phần chứa từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Nhóm xycloalkenyl có thể là vòng cacbon đơn, nhóm này thường chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng và thông thường hơn là từ 4 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về nhóm xycloalkenyl đơn vòng bao gồm xyclopentenyl, và xyclohexenyl. Theo cách khác, xycloalkenyl có thể là nhóm đa

vòng hoặc chứa nhiều hơn một vòng. Ví dụ về xycloalkenyl đa vòng bao gồm nhóm carboxyclyl có liên kết cầu, ngưng tụ và vòng spiro. Ví dụ về nhóm xycloalkenyl có liên kết cầu bao gồm bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl.

Thuật ngữ "C_x-C_y xycloalkenyl" để chỉ hệ vòng xycloalkenyl chứa x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ, "C_4-C_7 xycloalkenyl" để chỉ hệ vòng xycloalkenyl chứa từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "aryl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm carboxyclyl thơm chứa từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon trong vòng. Nhóm aryl có thể có một vòng hoặc nhiều vòng (tức là có thể chứa nhiều hơn một vòng). Trong trường hợp vòng thơm đa vòng, chỉ cần một vòng của hệ đa vòng này là vòng không no trong khi (các) vòng còn lại có thể là vòng no, no một phần hoặc không no. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, naphtalenyl, indenyl, indanyl, và tetrahydronapthyl.

Thuật ngữ "heteroarylen" để chỉ nhóm heteroaren hóa trị hai.

Thuật ngữ "arylen" để chỉ nhóm aren hóa trị hai.

Thuật ngữ “phenylen” để chỉ nhóm benzen hóa trị hai.

Trong một số trường hợp, số nguyên tử cacbon trong một nhóm thế (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroaryl, và aryl) được chỉ ra bằng tiền tố "C_x-C_y-", trong đó x là số nguyên tử cacbon nhỏ nhất và y là số nguyên tử cacbon lớn nhất. Ví dụ, "C_1-C_6-alkyl"để chỉ nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Một ví dụ khác, "C_3-C_8-xycloalkyl" để chỉ vòng hydrocarbyl no chứa từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trong vòng.

Thuật ngữ "C_{x-y} alkyl mạch nhánh" để chỉ nhóm thế hydrocarbyl no chứa x đến y nguyên tử cacbon trong đó sự gắn xảy ra qua gốc cacbon dialkyl hóa trị ba hoặc trialkyl hóa trị bốn. Ví dụ về các nhóm thế này bao gồm isopentanyl (pentan-3-yl), neopentanyl (2,2-dimetylpropan-2-yl), heptan-4-yl, và 2,6-dimetylheptan-4-yl.

Thuật ngữ "C_{3-11} alkyl mạch nhánh" để chỉ nhóm thế hydrocarbyl no chứa từ 3 đến 11 nguyên tử cacbon trong đó sự gắn xảy ra thông qua gốc cacbon dialkyl hóa trị ba hoặc trialkyl hóa trị bốn.

Thuật ngữ "hydro" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ gốc hydro, và có thể được ký hiệu là -H.

Thuật ngữ "hydroxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ "carboxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-OH.

Thuật ngữ "amino" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm $-NH_2$,

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ gốc flo (gốc này có thể được ký hiệu là -F), gốc clo (gốc này có thể được ký hiệu là -Cl), gốc brom (gốc này có thể được ký hiệu là -Br), hoặc gốc iot (gốc này có thể được ký hiệu là -I).

Nếu một nhóm thế được mô tả là "được thế", gốc không phải hydro thay thế cho gốc hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nitơ của nhóm thế. Ví dụ, nhóm thế alkyl được thế là nhóm thế alkyl trong đó ít nhất một gốc không phải hydro thay thế cho gốc hydro trên nhóm thế alkyl. Ví dụ, monofloalkyl là alkyl được thế bằng gốc flo, và difloalkyl là alkyl được thế bằng hai gốc flo. Cần hiểu rằng nếu có nhiều hơn một lần thế trên một nhóm thế, mỗi gốc không phải hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (nếu không được chỉ rõ theo cách khác).

Nếu một nhóm thế được mô tả là "tùy ý được thế", nhóm thế này có thể là (1) không được thế hoặc (2) được thế. Nếu một nhóm thế được mô tả là tùy ý được thế bằng tối đa là một số cụ thể gốc không phải hydro, nhóm thế này có thể là (1) không được thế; hoặc (2) được thế bằng tối đa là số gốc không phải hydro cụ thể hoặc bằng số vị trí tối đa có thể thế trên nhóm thế này, tùy theo giá trị nào nhỏ hơn. Ví dụ, nếu một nhóm thế được mô tả là nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng tối đa 3 gốc không phải hydro, thì nhóm heteroaryl bất kỳ có dưới 3 vị trí có thể thể sẽ chỉ tùy ý được thế bằng số gốc không phải hydro tối đa là bằng số vị trí có thể thế của nhóm heteroaryl. Ví dụ, tetrazolyl (chỉ có một vị trí có thể thế) sẽ tùy ý được thế bằng tối đa một gốc không phải hydro. Một ví dụ khác, nếu nguyên tử nitơ của nhóm amino được mô tả là tùy ý được thế bằng tối đa 2 gốc không phải hydro, thì nguyên tử nitơ của nhóm amino bậc nhất sẽ tùy ý được thế bằng tối đa 2 gốc không

phải hydro, trong khi nguyên tử nitơ của nhóm amino bậc hai sẽ chỉ tùy ý được thế tối đa bằng 1 gốc không phải hydro.

Sáng chế sử dụng các thuật ngữ "nhóm thế" và "gốc" có thể thay đổi lẫn nhau.

Tiền tố "halo" để chỉ nhóm thế mà tiền tố này gắn với được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen được chọn độc lập. Ví dụ, haloalkyl để chỉ nhóm thế alkyl trong đó ít nhất một gốc hydro được thay thế bằng gốc halogen. Ví dụ về haloalkyl bao gồm clometyl, 1-bromoetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, và 1,1,1-trifloetyl. Cần hiểu rằng nếu một nhóm thế được thế bằng nhiều hơn một gốc halogen, các gốc halogen có thể là giống nhau hoặc khác nhau (nếu không được chỉ rõ theo cách khác).

Tiền tố "perhalo" để chỉ mỗi gốc hydro trên nhóm thế mà tiền tố này gắn với được thay thế bằng gốc halogen được chọn độc lập, tức là mỗi gốc hydro trên nhóm thế này được thay thế bằng gốc halogen. Nếu tất cả các gốc halogen là giống nhau, tiền tố thường sẽ xác định các gốc halogen này. Ví dụ, thuật ngữ "perflo" để chỉ mỗi gốc hydro trên nhóm thế mà tiền tố này gắn với được thế bằng gốc flo. Ví dụ, thuật ngữ "perfloalkyl" để chỉ nhóm thế alkyl trong đó gốc flo thay thế cho mỗi gốc hydro.

Thuật ngữ "cacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ -C(O)-.

Thuật ngữ "aminocacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ -C(O)-NH_2,

Thuật ngữ "oxo" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ (=O).

Thuật ngữ "oxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế ete, và có thể được ký hiệu là -O-.

Thuật ngữ "hydroxyalkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm –alkyl-OH.

Thuật ngữ "alkylamino" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm –alkyl-NH_2,

Thuật ngữ "alkyloxy" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế alkylete, tức là -O-alkyl. Ví dụ về nhóm thế này bao gồm metoxy (-O-CH_3), etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, và tert-butoxy.

Thuật ngữ "alkylcacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-alkyl.

Thuật ngữ "aminoalkylcacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-alkyl-NH_2,

Thuật ngữ "alkyloxycacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-O-alkyl.

Thuật ngữ "carboxyclylcacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-carboxyclyl.

Tương tự, thuật ngữ "heteroxyclylcacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-heteroxyclyl.

Thuật ngữ "carboxyclylalkylcacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm -C(O)-alkyl-carboxyclyl.

Tương tự, thuật ngữ "heteroxyclylalkylcacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ -C(O)-alkyl-heteroxyclyl.

Thuật ngữ "carboxyclyloxycacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ -C(O)-O-carboxyclyl.

Thuật ngữ "carboxyclylalkyloxycacbonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ -C(O)-O-alkyl-carboxyclyl.

Thuật ngữ "thio" hoặc "thia" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ việc thay thế bằng gốc lưu huỳnh, tức là nhóm thế thiaete để chỉ nhóm thế ete trong đó nguyên tử lưu huỳnh hóa trị hai thay thế cho nguyên tử oxy của nhóm ete. Nhóm thế này có thể được ký hiệu là -S-. Ví dụ, "alkyl-thio-alkyl" để chỉ alkyl-S-alkyl (alkyl-sulfanyl-alkyl).

Thuật ngữ "thiol" hoặc "sulfhydryl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm thế sulfhydryl, và có thể được ký hiệu là -SH.

Thuật ngữ "(thiocacbonyl)" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm cacbonyl trong đó nguyên tử oxy được thay bằng nguyên tử lưu huỳnh. Nhóm thế này có thể được ký hiệu là -C(S)-.

Thuật ngữ "sulfonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ $-S(O)_2-$.

Thuật ngữ "aminosulfonyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ $-S(O)_2-NH_2$,

Thuật ngữ "sulfinyl" hoặc "sulfoxido" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ -S(O)-.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ cấu trúc vòng no (tức là "heteroxycloalkyl"), no một phần (tức là "heteroxycloalkenyl"), hoặc hoàn toàn không no (tức là "heteroaryl") chứa tổng cộng 3 đến 14 nguyên tử trong vòng. Ít nhất một trong số các nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại (tức là oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh), với các nguyên tử còn lại trong vòng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Nhóm heteroxyclyl có thể là cấu trúc vòng đơn vòng (có một vòng) hoặc đa vòng.

Nhóm heteroxyclyl có thể là vòng đơn, vòng này thường chứa từ 3 đến 7 nguyên tử trong vòng, thông thường hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử trong vòng, và còn thông thường hơn nữa là 5 đến 6 nguyên tử trong vòng. Ví dụ về heteroxyclyl đơn vòng bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, thiophenyl (thiofuranyl), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, imidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiodiazolyl, oxadiazolyl (bao gồm 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl (furazanyl), hoặc 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (bao gồm 1,2,3,4-oxatriazolyl hoặc 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (bao gồm 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, hoặc 1,3,4-dioxazolyl), 1,4-dioxanyl, dioxothiomorpholinyl, oxathiazolyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, pyranyl, dihydropyranyl, thiopyranyl, tetrahydrothiopyranyl, pyridinyl (azinyl), piperidinyl, diazinyl (bao gồm pyridazinyl (1,2-diazinyl),

pyrimidinyl (1,3-diazinyl), hoặc pyrazinyl (1,4-diazinyl)), piperazinyl, triazinyl (bao gồm 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, và 1,2,3-triazinyl)), oxazinyl (bao gồm 1,2-oxazinyl, 1,3-oxazinyl, hoặc 1,4-oxazinyl)), oxathiazinyl (bao gồm 1,2,3-oxathiazinyl, 1,2,4-oxathiazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, hoặc 1,2,6-oxathiazinyl)), oxadiazinyl (bao gồm 1,2,3-oxadiazinyl, 1,2,4-oxadiazinyl, 1,4,2-oxadiazinyl, hoặc 1,3,5-oxadiazinyl)), morpholinyl, azepinyl, oxepinyl, thiepinyl, diazepinyl, pyridonyl (bao gồm pyrid-2(1*H*)-onyl và pyrid-4(1*H*)-onyl), furan-2(5*H*)-onyl, pyrimidonyl (bao gồm pyramid-2(1*H*)-onyl và pyramid-4(3*H*)-onyl), oxazol-2(3*H*)-onyl, 1*H*-imidazol-2(3*H*)-onyl, pyridazin-3(2*H*)-onyl, và pyrazin-2(1H)-onyl.

Theo cách khác, nhóm heteroxyclyl có thể là nhóm đa vòng (tức là có thể chứa nhiều hơn một vòng). Ví dụ về heteroxyclyl đa vòng bao gồm heteroxyclyl có liên kết cầu, ngưng tụ và vòng spiro. Trong nhóm heteroxyclyl vòng spiro, một nguyên tử là nguyên tử chung của hai vòng khác nhau. Trong nhóm heteroxyclyl có liên kết cầu, các vòng này có chung ít nhất hai nguyên tử không liền kề. Ví dụ về heteroxyclyl có liên kết cầu bao gồm 2-oxatrixyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan. Trong nhóm heteroxyclyl vòng ngưng tụ, hai hoặc nhiều vòng có thể được ngưng tụ với nhau, sao cho hai vòng này có một liên kết chung. Ví dụ về nhóm heteroxyclyl vòng ngưng tụ chứa hai hoặc ba vòng bao gồm imidazopyrazinyl (bao gồm imidazo[1,2-a]pyrazinyl), imidazopyridinyl (bao gồm imidazo[1,2-a]pyridinyl), imidazopyridazinyl (bao gồm imidazo[1,2-b]pyridazinyl), thiazolopyridinyl (bao gồm thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, và thiazolo[4,5-c]pyridinyl), indolizinyl, pyranopyrolyl, 4H-quinolizinyl, purinyl, naphtyridinyl, pyridopyridinyl (bao gồm pyrido[3,4-b]-pyridinyl, pyrido[3,2-b]-pyridinyl, hoặc pyrido[4,3-b]-pyridinyl), và pteridinyl. Ví dụ khác về heteroxyclyl vòng ngưng tụ bao gồm heteroxyclyl ngưng tụ benzo, như dihydrocromenyl, tetrahydroisoquinolinyl, indolyl, isoindolyl (isobenzazolyl, pseudoisoindolyl), indoleninyl (pseudoindolyl), isoindazolyl (benzpyrazolyl), benzazinyl (bao gồm quinolinyl (1-benzazinyl) hoặc isoquinolinyl (2-benzazinyl)), phtalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, benzodiazinyl (bao gồm xinolinyl (1,2-benzodiazinyl) hoặc quinazolinyl (1,3-benzodiazinyl)), benzopyranyl (bao gồm cromanyl hoặc

isocromanyl), benzoxazinyl (bao gồm 1,3,2-benzoxazinyl, 1,4,2-benzoxazinyl, 2,3,1-benzoxazinyl, hoặc 3,1,4-benzoxazinyl), benzo[d]thiazolyl, và benzisoxazinyl (bao gồm 1,2-benzisoxazinyl hoặc 1,4-benzisoxazinyl).

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm heteroxyclyl no.

Thuật ngữ "C_x-C_y heteroxycloalkyl" để chỉ hệ vòng heteroxycloalkyl chứa x đến y nguyên tử trong vòng. Ví dụ "C_3-C_7 heteroxycloalkyl" để chỉ hệ vòng heteroxycloalkyl chứa 3 đến 7 nguyên tử trong vòng.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm heteroxyclyl no một phần.

Thuật ngữ "C_x-C_y heteroxycloalkenyl" để chỉ hệ vòng heteroxycloalkenyl chứa x đến y nguyên tử trong vòng. Ví dụ "C_3-C_7 heteroxycloalkenyl" để chỉ hệ vòng heteroxycloalkenyl chứa từ 3 đến 7 nguyên tử trong vòng.

Thuật ngữ "heteroaryl" (một mình hoặc kết hợp với (các) thuật ngữ khác) để chỉ nhóm heteroxyclyl thơm chứa từ 5 đến 14 nguyên tử trong vòng. Nhóm heteroaryl có thể là vòng đơn hoặc 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ. Ví dụ về heteroaryl bao gồm các nhóm thế là vòng có 6 cạnh như pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và 1,3,5-, 1,2,4- hoặc 1,2,3-triazinyl; các nhóm thế là vòng có 5 cạnh như triazolyl, pyrolyl, imidazyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, hoặc 1,3,4-oxadiazolyl và isothiazolyl; các nhóm thế là vòng ngưng tụ có 6/5 cạnh như imidazopyrazinyl (bao gồm imidazo[1,2-a]pyrazinyl) imidazopyridinyl (bao gồm imidazo[1,2-a]pyridinyl), imidazopyridazinyl (bao gồm imidazo[1,2-b]pyridazinyl), thiazolopyridinyl (bao gồm thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, và thiazolo[4,5-c]pyridinyl), benzo[d]thiazolyl, benzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, và antranilyl; và vòng ngưng tụ có 6/6 cạnh như benzopyranyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, và benzoxazinyl. Heteroaryl cũng có thể là dị vòng có cấu trúc cộng hưởng thơm (4N+2 electron pi) như pyridonyl (bao gồm pyrid-2(1*H*)-onyl và pyrid-4(1*H*)-onyl), pyrimidonyl (bao gồm pyramid-2(1*H*)-onyl và pyramid-4(3*H*)-onyl), pyridazin-3(2*H*)-onyl và pyrazin-2(1H)-onyl.

Thuật ngữ "C_x-C_y heteroaryl" để chỉ hệ vòng heteroaryl chứa x đến y nguyên tử trong vòng. Ví dụ "C_5-C_6 heteroaryl" để chỉ hệ vòng heteroaryl chứa từ 5 đến 6 nguyên tử trong vòng.

Thuật ngữ "heteroarylen" để chỉ nhóm heteroaryl hóa trị hai.

Tiền tố gắn với nhóm thế nhiều thành phần chỉ áp dụng cho thành phần thứ nhất. Ví dụ, thuật ngữ "alkylxycloalkyl" chứa hai thành phần: alkyl và xycloalkyl. Do đó, tiền tố C_1-C_6- trên nhóm C_1-C_6-alkylxycloalkyl để chỉ thành phần alkyl của nhóm alkylxycloalkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; tiền tố C_1-C_6- không mô tả thành phần xycloalkyl. Một ví dụ khác, tiền tố "halo" trên haloalkyloxyalkyl chỉ dùng để chỉ thành phần alkyloxy của nhóm thế alkyloxyalkyl được thế bằng một hoặc nhiều gốc halogen. Nếu việc thế bằng halogen có thể theo cách khác hoặc ngoài ra xảy ra trên thành phần alkyl, nhóm thế này sẽ được mô tả là "alkyloxyalkyl được thế halogen" chứ không phải "haloalkyloxyalkyl" và cuối cùng, nếu việc thế bằng halogen chỉ có thể xảy ra trên thành phần alkyl, thì nhóm thế sẽ được mô tả là "alkyloxyhaloalkyl."

Các thuật ngữ "điều trị" để chỉ phương pháp làm giảm nhẹ hoặc loại trừ bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm của nó.

Các thuật ngữ "phòng ngừa" để chỉ phương pháp phòng ngừa sự khởi phát bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm của nó hoặc ngăn ngừa đối tượng mắc bệnh. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phòng ngừa" còn bao gồm làm chậm sự khởi phát bệnh và/hoặc các triệu chứng đi kèm của nó và làm giảm nguy cơ mắc bệnh của đối tượng.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" để chỉ lượng hợ chất được sử dụng đủ để ngăn cản sự phát triển hoặc làm giảm tới mức độ nào đó to một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn được điều trị.

Thuật ngữ "điều biến" để chỉ khả năng của hợp chất làm tăng hoặc giảm chức năng, hoặc hoạt tính của kinaza. Thuật ngữ "điều biến" như được sử dụng ở đây ở các dạng khác nhau của nó, được dự định bao gồm tác dụng đối kháng, chủ vận, đối kháng một phần và/hoặc chủ vận một phần hoạt tính liên quan đến kinaza. Chất ức chế kinaza là hợp chất gắn với kinaza để ngăn chặn một phần hoặc hoàn toàn tác dụng kích thích, làm giảm, ngăn chặn, hoặc làm chậm tác dụng hoạt hóa,

làm bất hoạt, làm mất tính nhạy cảm, hoặc điều hòa giảm sự truyền tín hiệu. Chất hoạt hóa kinaza là hợp chất gắn với kinaza để kích thích, làm tăng, mở thông, hoạt hóa, thúc đẩy, tăng cường hoạt hóa, tăng tính nhạy cảm hoặc điều hòa tăng sự truyền tín hiệu.

Thuật ngữ "dược phẩm" như được sử dụng ở đây được dự định bao gồm sản phẩm chứa các thành phần đã định với lượng đã định, cũng như sản phẩm bất kỳ trực tiếp hoặc gián tiếp thu được từ việc kết hợp các thành phần đã định này với lượng đã định. Thuật ngữ "dược dụng" để chỉ chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương hợp với các thành phần còn lại của dược phẩm và không có hại cho người sử dụng nó.

Thuật ngữ "đối tượng" được xác định ở đây bao gồm các động vật như động vật có vú, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhắt và động vật tương tự. Theo các phương án được ưu tiên, đối tượng là người.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ nhóm NH" như được sử dụng ở đây, để chỉ tricloetoxycacbonyl, tribromoetoxycacbonyl, benzyloxycacbonyl, para-nitrobenzyl-cacbonyl, ortho-bromobenzyloxycacbonyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, phenylaxetyl, formyl, axetyl, benzoyl, tert-amyloxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, para-metoxybenzyloxycacbonyl, 3,4-dimetoxybenzyl-oxycacbonyl, 4-(phenylazo)benzyloxycacbonyl, 2-furfuryl-oxycacbonyl, diphenylmetoxycacbonyl, 1,1-dimetylpropoxy-cacbonyl, isopropoxycacbonyl, phtaloyl, sucxinyl, alanyl, leuxyl, 1-adamantyloxycacbonyl, 8-quinolyloxycacbonyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, 2-nitrophenylthio, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, N,N-dimetylaminometylen, benzyliden, 2-hydroxybenzyliden, 2-hydroxy-5-clobenzyliden, 2-hydroxy-1-naphtyl-metylen, 3-hydroxy-4-pyridylmetylen, xyclohexyliden, 2-etoxycacbonylxyclohexyliden, 2-etoxycacbonylxyclopentyliden, 2-axetylxyclohexyliden, 3,3-dimetyl-5-oxyxyclo-hexyliden, diphenylphosphoryl, dibenzylphosphoryl, 5-metyl-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-yl-metyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, và triphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ nhóm C(O)OH" như được sử dụng ở đây, để chỉ nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, 1,1-dimetylpropyl, n-butyl, tert-butyl,

phenyl, naphtyl, benzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, para-nitrobenzyl, para-metoxybenzyl, bis(para-metoxyphenyl)metyl, axetylmetyl, benzoylmetyl, para-nitrobenzoylmetyl, para-bromobenzoylmetyl, para-metansulfonylbenzoylmetyl, 2-tetrahydropyranyl 2-tetrahydrofuranyl, 2,2,2-triclo-etyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, acetoxymetyl, propionyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, phtalimidometyl, succinimidometyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, metoxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, benzyloxymetyl, metylthiometyl, 2-metylthioetyl, phenylthiometyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietyl-isopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ nhóm OH hoặc SH " như được sử dụng ở đây, để chỉ benzyloxycacbonyl, 4-nitrobenzyloxycacbonyl, 4-bromobenzyloxycacbonyl, 4-metoxybenzyloxycacbonyl, 3,4-dimetoxybenzyloxycacbonyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, 1,1-dimetylpropoxycacbonyl, isopropoxy-cacbonyl, isobutyloxycacbonyl, diphenylmetoxycacbonyl, 2,2,2-tricloetoxy-cacbonyl, 2,2,2-tribromoetoxycacbonyl, 2-(trimetylsilyl)etoxycacbonyl, 2-(phenyl-sulfonyl)etoxycacbonyl, 2-(triphenylphosphonio)etoxycacbonyl, 2-furfuryloxy-cacbonyl, 1-adamantyloxycacbonyl, vinyloxycacbonyl, alyloxy-cacbonyl, S-benzylthiocacbonyl, 4-etoxy-1-naphtyloxycacbonyl, 8-quinolyloxycacbonyl, axetyl, formyl, cloaxetyl, dicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, phenoxyaxetyl, pivaloyl, benzoyl, metyl, tert-butyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetyl-silyletyl, 1,1-dimetyl-2-propenyl, 3-metyl-3-butenyl, alyl, benzyl (phenylmetyl), para-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxybenzyl, diphenylmetyl, triphenylmetyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, metoxymetyl, metylthiometyl, benzyloxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl, 2,2,2-triclo-etoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 1-etoxyetyl, metansulfonyl, para-toluensulfonyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, diphenylmetylsilyl, và tert-butylmetoxyphenylsilyl.

Hợp chất

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân dị hình. Hợp chất theo sáng chế có thể chứa liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc liên kết đôi cacbon-nitơ theo cấu hình E hoặc Z, trong đó thuật ngữ "E" thể hiện nhóm thế có bậc cao hơn trên các phía đối nhau của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ và thuật ngữ "Z" thể hiện các nhóm thế bậc cao hơn trên cùng một phía của liên kết đôi cacbon-cacbon hoặc cacbon-nitơ như được xác định bằng quy tắc ưu tiên Cahn Ingold-Prelog. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp chất đồng phân "E" và "Z". Các nhóm thế quanh xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl được cho là có cấu hình cis hoặc trans.

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng theo cấu hình R hoặc S, trong đó thuật ngữ "R" và "S" là như được định nghĩa trong tài liệu: "IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10". Hợp chất có nguyên tử cacbon được thế không đối xứng có số lượng cấu hình R và S bằng nhau là hợp chất raxemic ở nguyên tử cacbon này. Các nguyên tử có lượng dư của một cấu hình so với cấu hình còn lại được gán cấu hình có mặt với lượng cao hơn, tốt hơn nếu lượng dư là 85%-90%, tốt hơn nữa nếu lượng dư là 95%-99%, và còn tốt hơn nữa nếu lượng dư lớn hơn 99%. Do đó, sáng chế bao gồm hỗn hợp raxemic, chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối, và hỗn hợp chất đồng phân lập thể tương đối và tuyệt đối.

Hợp chất được làm giàu hoặc được đánh dấu bằng chất đồng vị

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng được làm giàu hoặc được đánh dấu bằng chất đồng vị chứa một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên. Chất đồng vị có thể là chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ. Chất đồng vị của nguyên tử như hydro, cacbon, phospho, lưu huỳnh, flo, clo, và iot bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, và ^{125}I. Hợp chất chứa chất đồng vị khác của các nguyên tử này và/hoặc nguyên tử khác là thuộc phạm vi sáng chế.

Theo một phương án khác, hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị chứa chất đồng vị đoteri (^{2}H), triti (^{3}H) hoặc ^{14}C. Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu

bằng chất đồng vị có thể được điều chế bằng các phương pháp chung mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết rõ. Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị này có thể được điều chế thuận tiện bằng cách thực hiện quy trình được bộc lộ trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và trên các Sơ đồ bằng cách dùng chất phản ứng được đánh dấu chất đồng vị dễ kiếm thay cho chất phản ứng không được đánh dấu. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể được xử lý bằng chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị để trao đổi nguyên tử thường với chất đồng vị của nó, ví dụ, có thể trao đổi hydro cho đoteri bằng tác dụng của axit đoteric như D_2SO_4/D_2O. Ngoài phương pháp nêu trên, phương pháp và hợp chất trung gian thích hợp được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu: "Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al., J Med Chem*, 39(3), 673 (1996)"; "Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003)"; công bố đơn quốc tế số WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; patent Mỹ số 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; và 20090082471,

Hợp chất theo sáng chế được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được sử dụng làm chất chuẩn để xác định hiệu quả của chất ức chế Bcl-xL trong các thử nghiệm gắn. Hợp chất chứa chất đồng vị đã được sử dụng trong nghiên cứu dược phẩm để nghiên cứu sự chuyển hóa in vivo của hợp chất bằng cách đánh giá cơ chế tác dụng và quá trình chuyển hóa của hợp chất gốc không được đánh dấu bằng chất đồng vị (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Các nghiên cứu chuyển hóa này là quan trọng trong việc tạo ra dược chất điều trị an toàn, hiệu quả, do hoạt chất *in vivo* được sử dụng cho bệnh nhân hoặc do sản phẩm chuyển hóa được tạo ra từ hợp chất gốc dường như là chất độc hoặc chất gây ung thư (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, trang 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

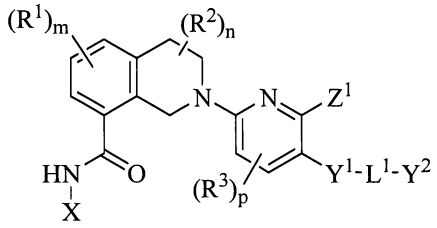
Ngoài ra, dược chất chứa chất đồng vị không phóng xạ, như dược chất đoteri hóa được gọi là "dược chất nặng" có thể được sử dụng để điều trị bệnh và

tình trạng liên quan đến hoạt tính của Bcl-xL. Việc làm tăng lượng chất đồng vị có mặt trong hợp chất cao hơn lượng có trong tự nhiên của nó được gọi là việc làm giàu. Ví dụ về lượng làm giàu bao gồm từ 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, đến 100% mol. Việc thay thế tới 15% nguyên tử thường bằng chất đồng vị nặng được thực hiện và duy trì trong thời gian nhiều ngày đến nhiều tuần ở động vật có vú, kể cả động vật gặm nhấm và chó, với tác dụng có hại tối thiểu (Czajka D M and Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Việc thay thế đến 15%-23% dịch cơ thể bằng đơteri trong thời gian ngắn được phát hiện là không gây độc tính (Blagojevic N et al., "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994, Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

Việc đánh dấu dược chất bằng chất đồng vị ổn định có thể làm thay đổi đặc tính lý-hóa như pKa và độ tan trong lipit của nó. Các tác dụng và thay đổi này có thể ảnh hưởng đến đáp ứng dược động học của phân tử dược chất nếu sự thay thế đồng vị ảnh hưởng đến vùng tham gia vào tương tác phối tử-thụ thể. Mặc dù một số đặc tính vật lý của phân tử được đánh dấu bằng chất đồng vị ổn định là khác với đặc tính của phân tử không được đánh dấu, đặc tính hóa học và sinh học là giống nhau, với một ngoại lệ quan trọng: do khối lượng của chất đồng vị nặng tăng lên, liên kết bất kỳ có sự tham gia của chất đồng vị nặng này và nguyên tử khác sẽ mạnh hơn so với chính liên kết này giữa chất đồng vị nhẹ và nguyên tử đó. Do đó, việc đưa chất đồng vị vào vị trí chuyển hóa hoặc biến đổi nhờ enzym sẽ làm chậm các phản ứng có thể làm thay đổi profin dược động học hoặc hiệu quả so với hợp chất không chứa chất đồng vị.

Các nhóm thích hợp X, Y^1, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p trong hợp chất có công thức (I) được chọn độc lập. Các phương án đã mô tả theo sáng chế có thể được kết hợp. Việc kết hợp này được dự định thuộc phạm vi sáng chế. Ví dụ, dự định rằng các phương án của biến số bất kỳ trong số các biến số X, Y^1, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p có thể được kết hợp với các phương án của biến số bất kỳ khác trong số các biến số X, Y^1, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc và muối dược dụng của hợp chất này, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein chống chết tế bào theo chương trình Bcl-xL, hợp chất này có công thức (I):



công thức (I)

trong đó:

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng nhóm X tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

Y^1 là phenylen, hoặc C_{5-6} heteroarylen; tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^1 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai

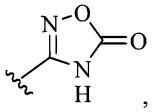
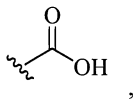
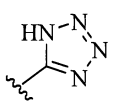
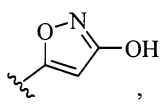
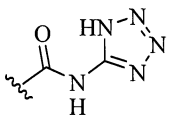
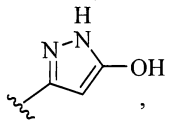
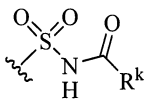
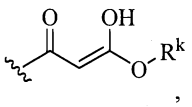
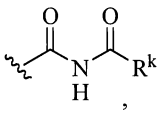
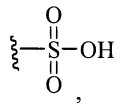
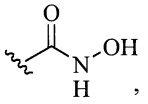
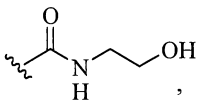
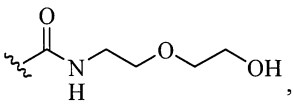
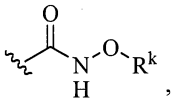
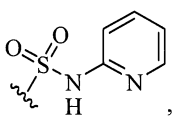
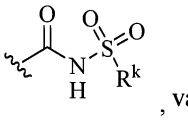
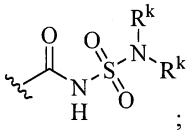
vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

;

R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$,

$C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, $C(O)H$, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11} hoặc R^{10} và R^9 cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13} hoặc R^{12} và R^{14} trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), m bằng 0, 1, 2, hoặc 3; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp

chất có công thức (I), n bằng 0 hoặc 1; và mỗi nhóm R^2 độc lập là đơteri hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), m, n, và p bằng 0.

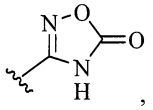
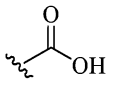
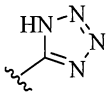
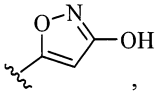
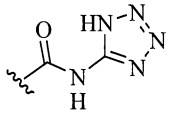
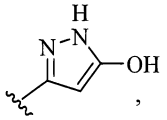
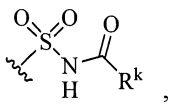
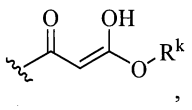
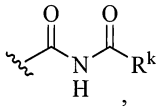
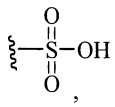
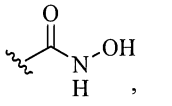
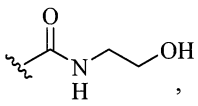
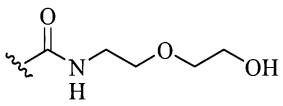
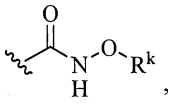
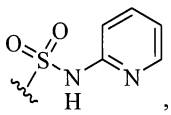
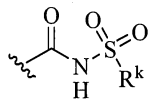
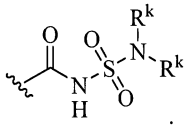
Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này là không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl,

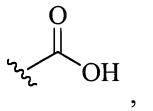
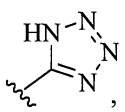
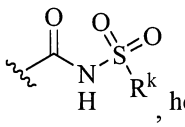
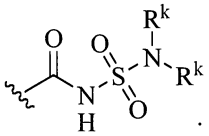
thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl, tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

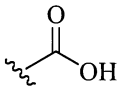
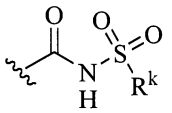
Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

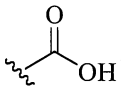

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Z^1 là


,

,

, hoặc

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Z^1 là


, hoặc

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Z^1 là

.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), Y^1 là phenylen, hoặc C_{5-6} heteroarylen; tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^1 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$,

$NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là phenylen hoặc C_{5-6} heteroarylen; tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{5-6} heteroaren và C_{3-8} heteroxycloalkan; trong đó Y^1 tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, hoặc phenyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl hoặc phenyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrazolyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là triazolyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyridinyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là phenyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, hoặc phenyl; trong đó nhóm pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, và phenyl được ký hiệu bằng Y^1 tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8,

$C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, $C(O)H$, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ

với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (I), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q bằng 1, 2, hoặc 3; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (I), X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng nhóm X tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

Y^1 là phenylen hoặc C_{5-6} heteroarylen; tùy ý được ngưng tụ với một vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{5-6} heteroaren và C_{3-8} heteroxycloalkan; trong đó Y^1 tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

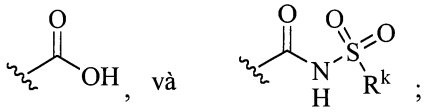
Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký

hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl này tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-4} alkyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(4-flophenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-carboxy-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-phenylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(diphenylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(morpholin-4-yl)-1-phenylpropyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metylpropyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(2-metoxyetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-clophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-benzylphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylmetyl)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-metyl-3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-5-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylmetoxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[4-(xyclohexyloxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[4-(xyclohexylmetoxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(xyclohexyloxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-clo-3-(xyclohexyloxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylamino)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-flophenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(3,3-dimetylxyclohexyl)oxy]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-5-(etoxycacbonyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-carboxy-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzoyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-xyano-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(piperidin-1-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6,6'-bis[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]-3,3'-bipyridin-2,2'-dicarboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-(pyridin-2-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-(xyclohexylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-[metyl(phenyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(metoxymetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,3-dimetyl-1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]-metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxyetyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[1-xyclohexyl-3-(morpholin-4-yl)propyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-indazol-5-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]xycloheptyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[metyl(phenyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(3,3-dimetylxyclohexyl)(metyl)amino]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(5-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)-metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-xyano-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxyxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dimetoxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]xyclohexyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dihydroxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(dimetylamino)xyclohexyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(xyclohexylcacbonyl)(metyl)amino]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylsulfonyl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[(1-metylxyclohexyl)carbonyl]amino}-phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[(xyclohexylsulfonyl)(metyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-{2-xyano-3-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)pyrolidin-1-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(piperidin-1-yl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-xyclohexyl-3-metoxypropyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

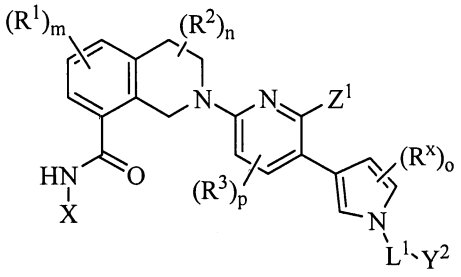
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylamino)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(2,6,6-trimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-indazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic; và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

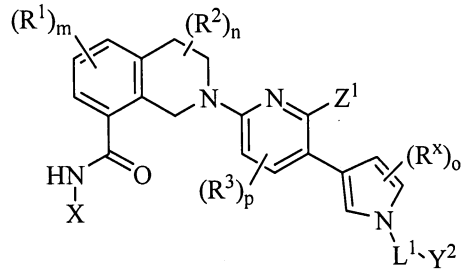
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II):



(II)

và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng, trong đó X, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p là như được mô tả ở đây đối với công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên Y^1, và o bằng 0, 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-xL chống chết tế bào theo chương trình, cụ thể là hợp chất có công thức (II):



công thức (II),

trong đó

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

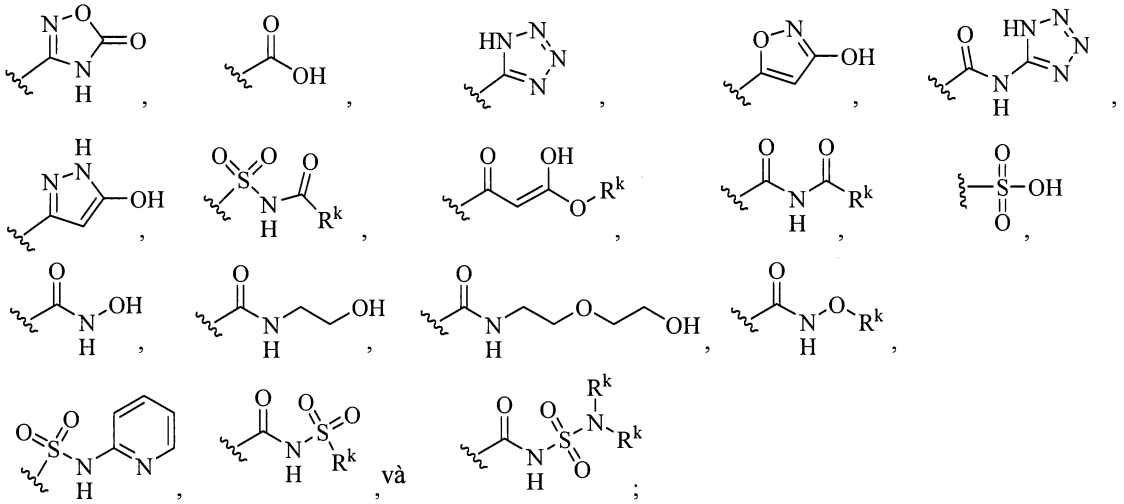
Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 này tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



và ;

R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13} hoặc R^{12} và R^{14} trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

o bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), m bằng 0, 1, 2, hoặc 3; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), n bằng 0 hoặc 1; và mỗi nhóm R^2 độc lập là đoteri hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), m, n, và p bằng 0.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

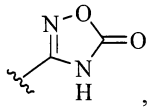
Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này là không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-

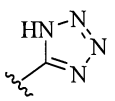
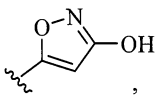
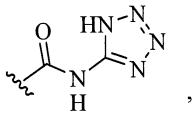
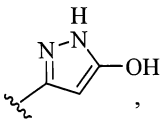
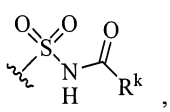
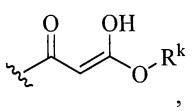
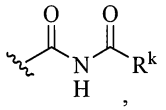
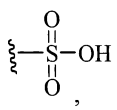
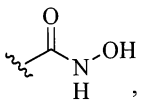
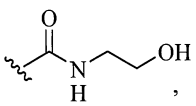
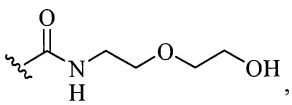
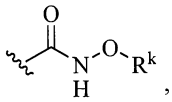
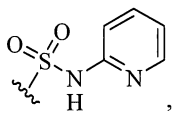
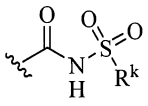
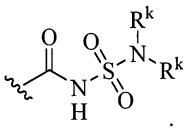
c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là

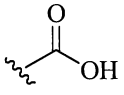
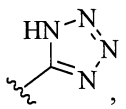
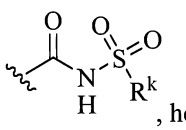
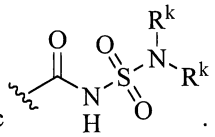
OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

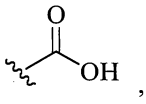
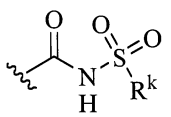

,

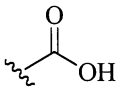
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), Z^1 là


,

,

, hoặc

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), Z^1 là


, hoặc

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), Z^1 là

.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 này tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$,

$(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 này tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q bằng 1, 2, hoặc 3; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), o bằng 0. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 1, 2, hoặc 3; và R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o

bằng 1, 2, hoặc 3; và R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 1 hoặc 2; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 1 hoặc 2; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-2} alkyl, và C_1 haloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 1 hoặc 2; R^x là R^5 hoặc CN; và R^5 là CH_3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (II), o bằng 1; và R^x là CN.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (II), X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

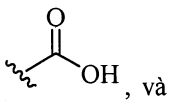
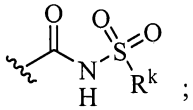
L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-(CR^6R^7); và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm

 , và  ;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-4} alkyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1;

o bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-5-(etoxycarbonyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-carboxy-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzoyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-xyano-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(piperidin-1-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

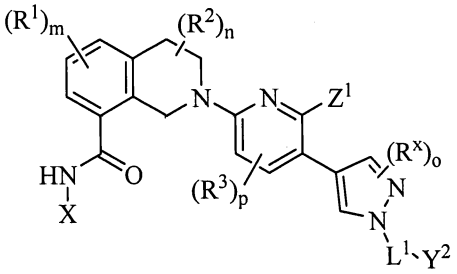
N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(dimetylamino)xyclohexyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic; và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

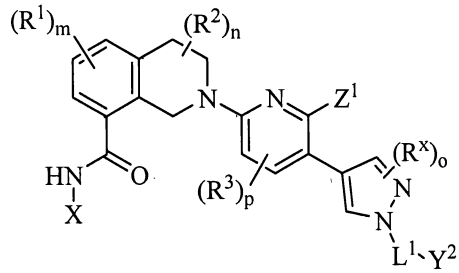
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III):



(III)

và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng, trong đó X, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p là như được mô tả ở đây đối với công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên Y^1, và o bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-xL chống chết tế bào theo chương trình, cụ thể là hợp chất có công thức (III):



công thức (III),

trong đó:

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

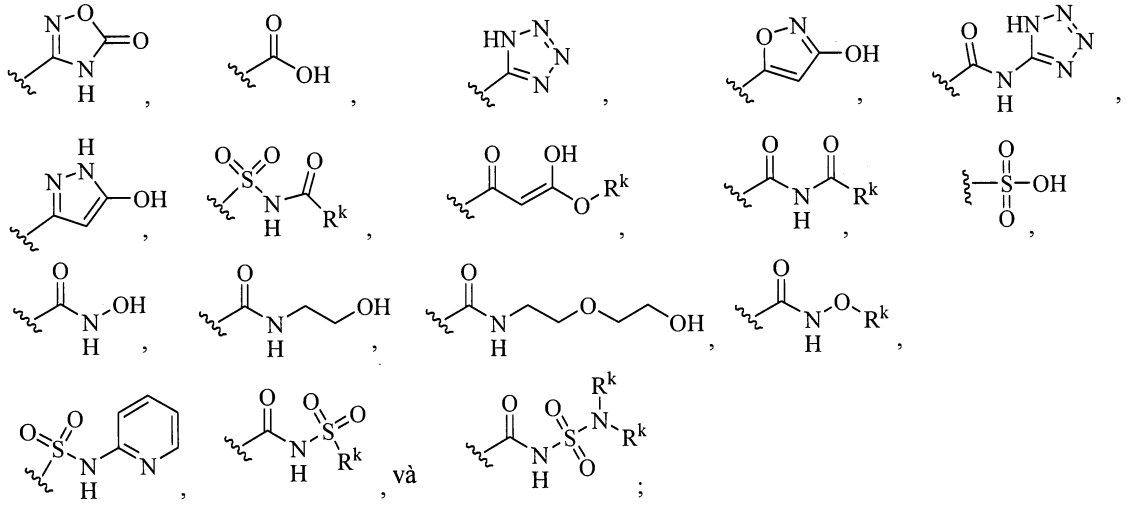
L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2

và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


, và ;

R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6}

alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13}, hoặc R^{12} và R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} C_{1-}

$_4$ alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

o bằng 0, 1, hoặc 2; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), m bằng 0, 1, 2, hoặc 3; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), n bằng 0 hoặc 1; và mỗi nhóm R^2 độc lập là đơteri hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), m, n, và p bằng 0.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

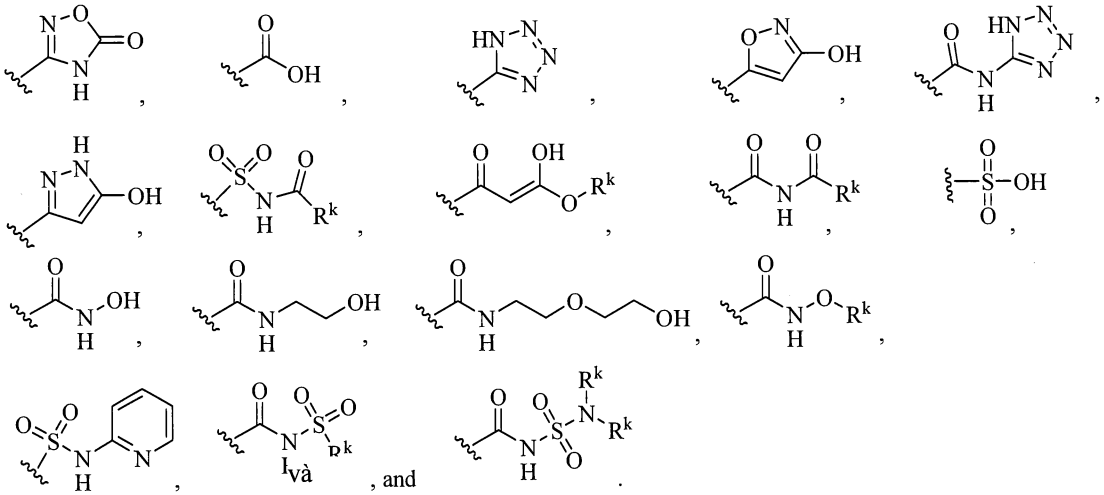
Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-

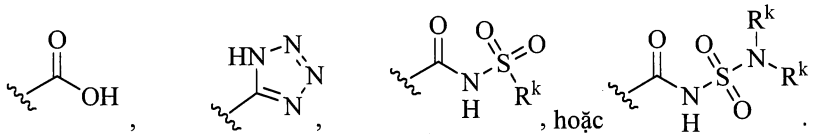
a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này là không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-

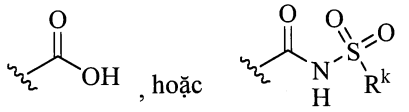
a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

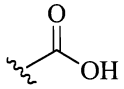
Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), Z^1 là  .

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), Z^1 là  .

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), Z^1 là  .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý

được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q bằng 1, 2, hoặc 3; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), o bằng 0. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 2. Theo một phương án

khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 1 hoặc 2; và R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm , R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 1 hoặc 2; và R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 1 hoặc 2; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 1 hoặc 2; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-2} alkyl, và C_1 haloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 1 hoặc 2; R^x là R^5 hoặc CN; và R^5 là CH_3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (III), o bằng 1; và R^x là CN.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (III), X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

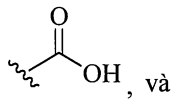
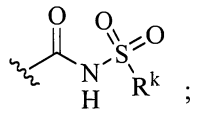
Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng

benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


, và

;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-4} alkyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1;

o bằng 0, 1, hoặc 2; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (III) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(4-flophenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-carboxy-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,4-dihydro-2H-cromen-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-phenylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(diphenylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(morpholin-4-yl)-1-phenylpropyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metylpropyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(2-metoxyetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(metoxymetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,3-dimetyl-1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]-metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxyetyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[1-xyclohexyl-3-(morpholin-4-yl)propyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]xycloheptyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(5-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)-metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxyxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dimetoxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]xyclohexyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dihydroxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylsulfonyl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

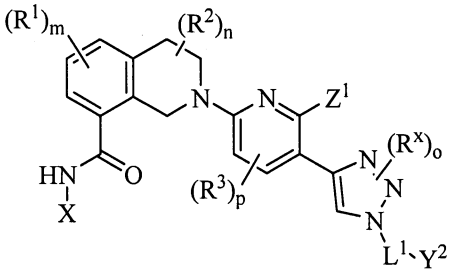
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-xyclohexyl-3-metoxypropyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylamino)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(2,6,6-trimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic; và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

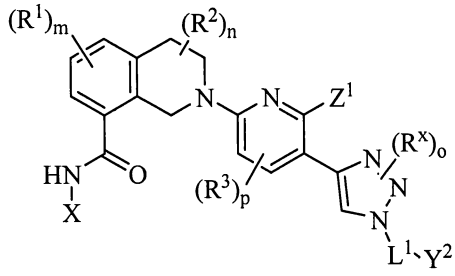
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV):



(IV)

và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng, trong đó X, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p là như được mô tả ở đây đối với công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên Y^1, và o bằng 0 hoặc 1,

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-xL chống chết tế bào theo chương trình, cụ thể là hợp chất có công thức (IV):



công thức (IV),

trong đó:

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-

$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

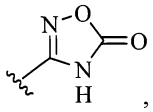
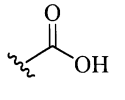
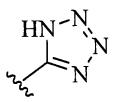
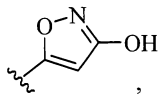
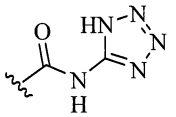
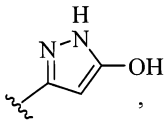
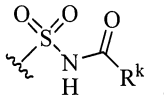
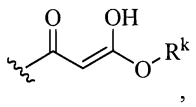
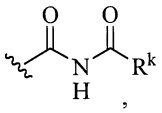
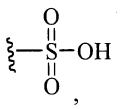
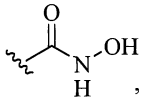
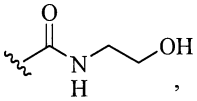
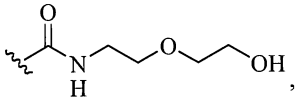
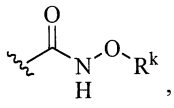
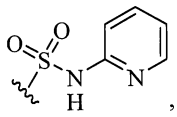
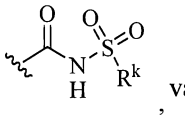
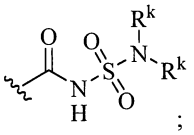
L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$,

$S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

















và

;

R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$,

$OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl này tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl;

trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13}, hoặc R^{12} và R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

o bằng 0 hoặc 1; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), m bằng 0, 1, 2, hoặc 3; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), n bằng 0 hoặc 1; và mỗi nhóm R^2 độc lập là đoteri hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), m, n, và p bằng 0.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

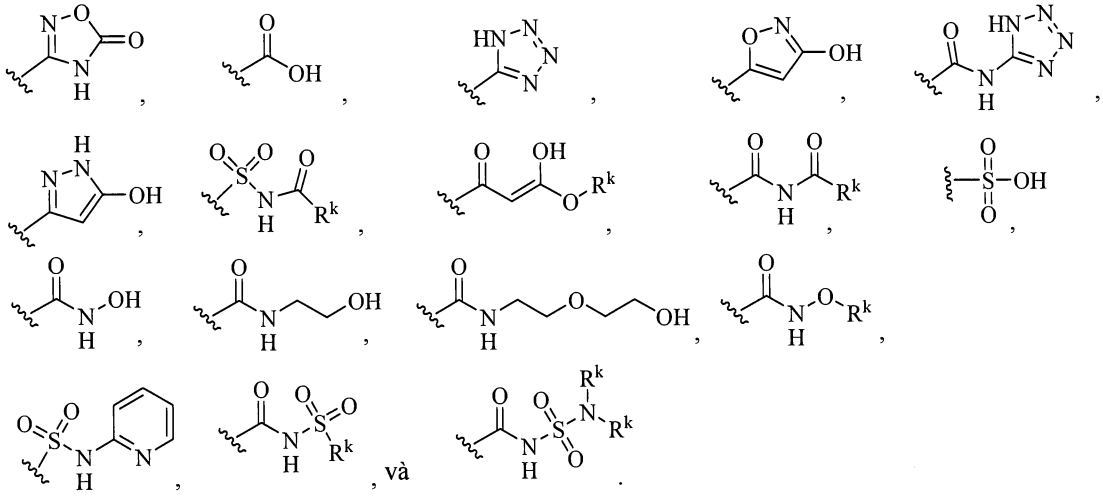
Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này là không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X

là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

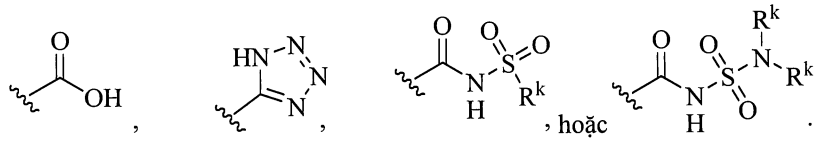
Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV),

X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

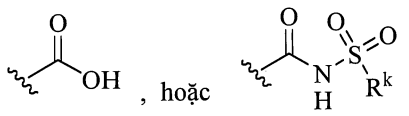
Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

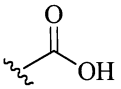


Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Z^1 là



Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Z^1 là



Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), Z^1 là  .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và

$(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được

ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q bằng 1, 2, hoặc 3; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), o bằng 0. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; và R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm , R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; và R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6}

hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; R^x độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, CN, F, Cl, Br và I; và R^5, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-2} alkyl, và C_1 haloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; R^x là R^5 hoặc CN; và R^5 là CH_3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; và R^x là CN. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (IV), o bằng 1; R^x là R^5; và R^5 là CH_3.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (IV), X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

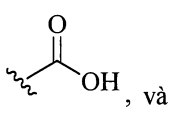
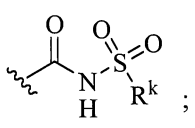
L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-(CR^6R^7); và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


, và

;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-4} alkyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} là C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1;

o bằng 0 hoặc 1; và

p bằng 0.

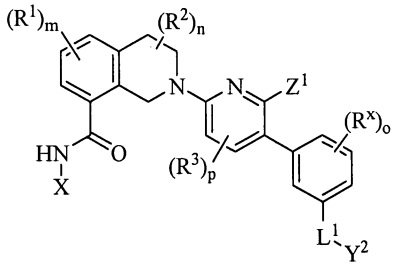
Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IV) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic; và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

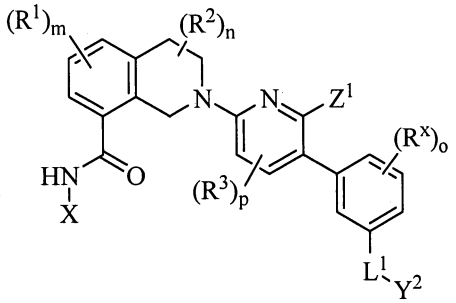
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V):



(V)

và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng, trong đó X, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p là như được mô tả ở đây đối với công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên Y^1, và o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4,

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, cụ thể là hợp chất có công thức (V):



công thức (V),

trong đó:

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

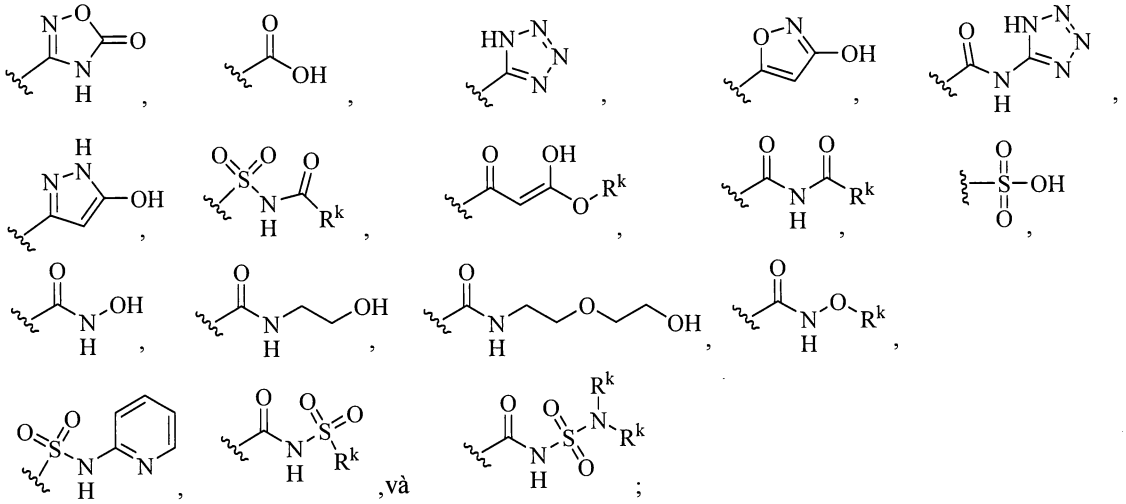
L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8,

$C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13}, hoặc R^{12} và R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được

thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), m bằng 0, 1, 2, hoặc 3; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), n bằng 0 hoặc 1; và mỗi nhóm R^2 độc lập là đơteri hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), m, n, và p bằng 0.

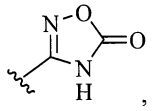
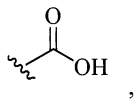
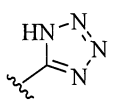
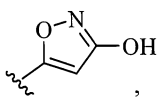
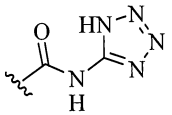
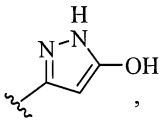
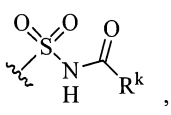
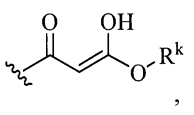
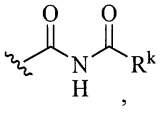
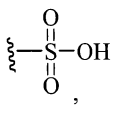
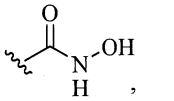
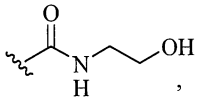
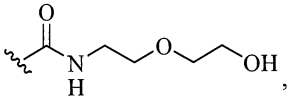
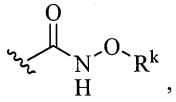
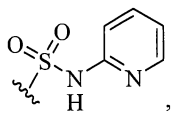
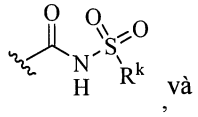
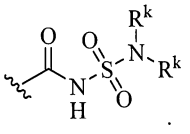
Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

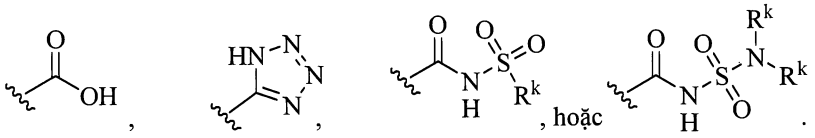
Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc

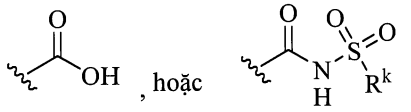
bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này là không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

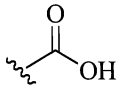
Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), Z^1 là  .

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), Z^1 là  .

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), Z^1 là  .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý

được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, $C(O)H$, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q bằng 1, 2, hoặc 3; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), o bằng 0. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và R^x, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm , R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1 hoặc 2; và R^x, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1 hoặc 2; R^x, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I; và R^5, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-2} alkyl, và C_1 haloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1 hoặc 2; R^x là R^5 hoặc CN; và R^5 là CH_3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1; và R^x là CN. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (V), o bằng 1; và R^x là CH_3.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (V), X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

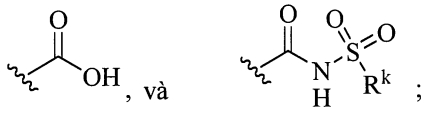
L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó

nhóm R^8 aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-4} alkyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1;

o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (V) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-clophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-benzylphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylmetyl)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-metyl-3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-5-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylmetoxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[4-(xyclohexyloxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[4-(xyclohexylmetoxy)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-xyano-3-(xyclohexyloxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[2-clo-3-(xyclohexyloxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexylamino)-2-metylphenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-flophenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(xyclohexyloxy)-2-(triflometyl)phenyl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(3,3-dimetylxyclohexyl)oxy]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-metyl-3-[metyl(phenyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(3,3-dimetylxyclohexyl)(metyl)amino]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

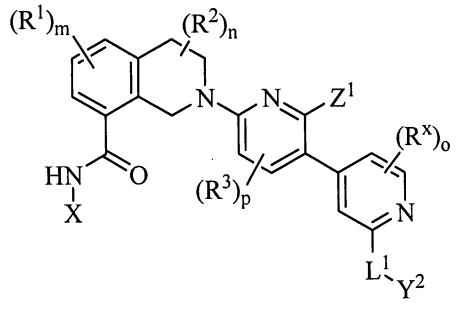
axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{3-[(xyclohexylcarbonyl)(metyl)amino]-2-metylphenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(2-metyl-3-{metyl[(1-metylxyclohexyl)carbonyl]amino}phenyl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{2-xyano-3-[(xyclohexylsulfonyl)(metyl)amino]phenyl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-3-{2-xyano-3-[2-(trixyclo[3.3.1.1^{3,7}]dex-1-yl)pyrolidin-1-yl]phenyl}pyridin-2-carboxylic; và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

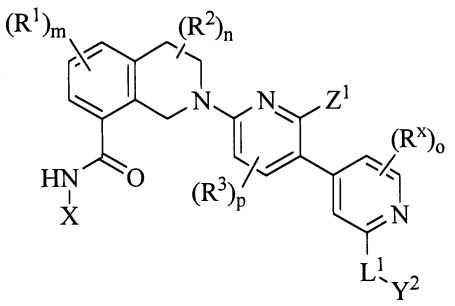
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI):



(VI)

và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng, trong đó X, L^1, Y^2, Z^1, R^1, R^2, R^3, m, n, và p là như được mô tả ở đây đối với công thức (I); R^x là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên Y^1, và o bằng 0, 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của chúng, có thể dùng làm chất ức chế protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình, cụ thể là hợp chất có công thức (VI):



công thức (VI),

trong đó:

X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$,

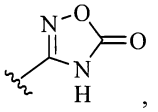
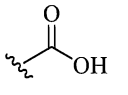
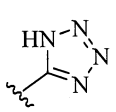
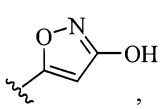
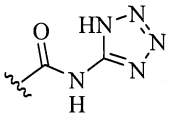
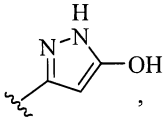
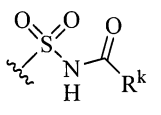
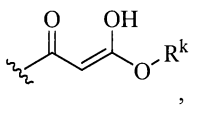
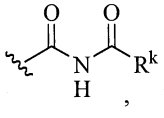
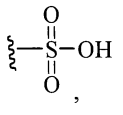
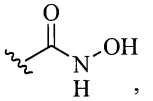
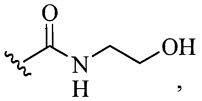
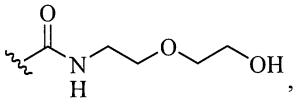
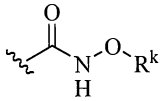
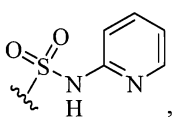
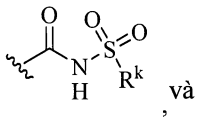
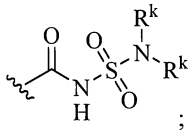
$C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, $CO(O)H$, $C(O)H$, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, và

;

R^1 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm, hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$,

$CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13} hoặc R^{12} và R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm gắn vào tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4}

alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

r bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

o bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và

p bằng 0, 1, hoặc 2,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), m bằng 0, 1, 2, hoặc 3; n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6; và p bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), n bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), n bằng 0 hoặc 1; và mỗi nhóm R^2 độc lập là đơteri hoặc C_{1-6} alkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), m, n, và p bằng 0.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là

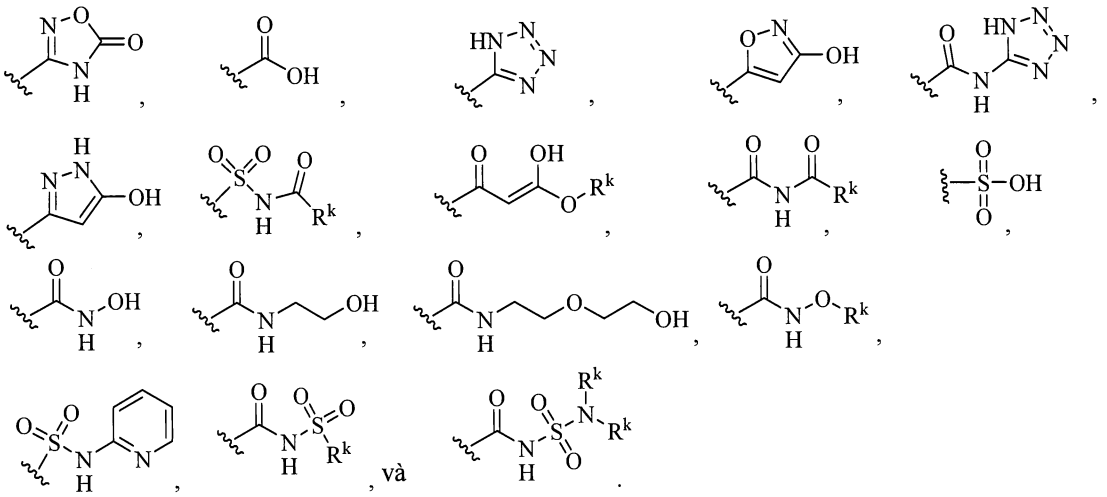
heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này là không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen.

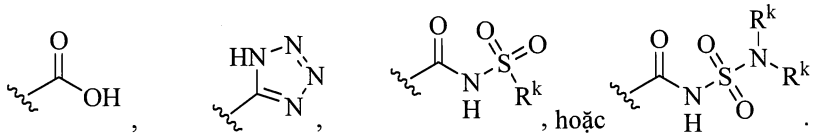
Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl, thiazolo[5,4-b]pyridinyl, thiazolo[4,5-c]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, thiazolo[5,4-c]pyridinyl, thiazolo[4,5-b]pyridinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, hoặc imidazo[1,2-b]pyridazinyl, các nhóm này được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl không được thế. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là OR^{12} hoặc halogen. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng một nhóm R^4, và R^4 là Cl, F, hoặc metoxy. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), X là benzo[d]thiazolyl được thế bằng hai nhóm R^4, và mỗi nhóm R^4 độc lập là F.

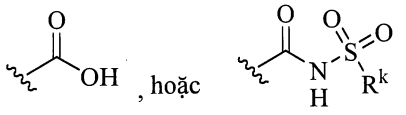
Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:

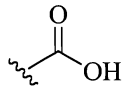


Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Z^1 là



Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Z^1 là



Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), Z^1 là  .

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$,

$NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc L^1 là liên kết; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, $C(O)NHR^8$, F, Cl, Br và I.

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là nhóm R^{15} hoặc hydro; và q bằng 1, 2, hoặc 3,

Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; q bằng 1, 2, hoặc 3; s bằng 0; r bằng 0 hoặc 1; R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện là hydro.

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), o bằng 0. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 0 hoặc 1. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 0, 1, 2, hoặc 3; và R^x, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm , R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1 hoặc 2; và R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1 hoặc 2; R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1; R^x, trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, CN, F, Cl, Br và I; và R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-2} alkyl, và C_1 haloalkyl. Theo một phương án

khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1 hoặc 2; R^x là R^5 hoặc CN; và R^5 là CH_3. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1; và R^x là CN. Theo một phương án khác của hợp chất có công thức (VI), o bằng 1; và R^x là CH_3,

Theo một phương án của hợp chất có công thức (VI), X là heteroaryl; trong đó nhóm heteroaryl được ký hiệu bằng X này tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

R^x trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

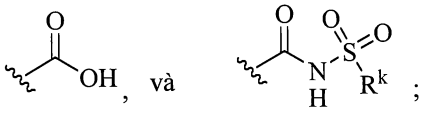
L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi nhóm Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm



;

R^2 trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

R^4 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8 trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 là C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 là aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-6} alkyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13} trong mỗi lần xuất hiện độc lập là C_{1-4} alkyl;

R^{15} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16} trong mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1;

o bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (VI) được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-[metyl(phenyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-xyano-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(piperidin-1-yl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic; và muối được chấp nhận trong điều trị, sản phẩm chuyển hóa, tiền dược chất, muối của sản phẩm chuyển hóa, và muối của tiền dược chất của chúng.

Dược phẩm, liệu pháp điều trị kết hợp, phương pháp điều trị và sử dụng:

Theo một phương án, sáng chế bao gồm dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật này sử dụng lượng chấp nhận để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tự miễn ở động vật có vú bao gồm việc cho động vật này sử dụng lượng chấp nhận để điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh trong đó protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân trong đó protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình được biểu hiện, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy

xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh u tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) và lượng hữu hiệu điều trị của một chất điều trị bổ sung hoặc nhiều hơn một chất điều trị bổ sung.

Sản phẩm chuyển hóa của hợp chất có công thức (I), được tạo ra bằng quá trình chuyển hóa in vitro hoặc in vivo, cũng có thể dùng để điều trị bệnh liên quan đến protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Một số hợp chất tiền chất có thể được chuyển hóa in vitro hoặc in vivo để tạo ra hợp chất có công thức (I) cũng có thể dùng để điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng muối cộng axit, muối cộng bazơ hoặc ion lưỡng tính. Muối của hợp chất này đực điều chế trong quá trình tách hoặc sau khi tinh chế hợp chất này. Muối cộng axit của hợp chất này là muối thu được từ phản ứng của hợp chất này với axit. Ví dụ, muối axetat, adipat,

alginat, bicacbonat, xitrat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, camphorat, camphorsufonat, digluconat, format, fumarat, glyxerophosphat, glutamat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, lactobionat, lactat, maleat, mesitylensulfonat, metansulfonat, naphtylensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, phosphat, picrat, propionat, sucxinat, tartrat, thioxyanat, tricloaxetic, trifloaxetic, para-toluensulfonat, và undecanoat của hợp chất này được dự định thuộc phạm vi sáng chế. Muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế là muối thu được từ phản ứng của hợp chất này với hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của cation như lithi, natri, kali, canxi, và magie.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng, ví dụ, qua đường trong miệng, sử dụng cho mắt, sử dụng qua đường miệng, thẩm thấu, ngoài đường tiêu hóa (trong cơ, trong màng bụng, trong xương ức, trong tĩnh mạch, dưới da), đường trực tràng, khu trú, qua chân bì, hoặc âm đạo.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, rối loạn được điều trị và mức độ nặng của nó, dược phẩm chứa hợp chất, thời gian sử dụng, đường sử dụng, thời gian điều trị, hiệu lực của hợp chất, tốc độ thanh thải của nó và có hay không đồng sử dụng dược chất khác. Lượng hợp chất theo sáng chế có công thức (I) được sử dụng để bào chế dược phẩm sử dụng hằng ngày cho bệnh nhân theo liều đơn hoặc theo các liều chia nhỏ nằm trong khoảng từ 0,03 đến 200 mg/kg thể trọng. Dược phẩm dạng liều đơn chứa lượng này hoặc hỗn hợp các phân liều của nó.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng có hoặc không có tá dược. Tá dược bao gồm, ví dụ, chất bao nang hoặc chất phụ gia như chất làm tăng hấp thu, chất chống oxy hóa, chất kết dính, chất đệm, chất bao, chất tạo màu, chất pha loãng, chất phân rã, chất nhũ hóa, chất độn, chất điều vị, chất tạo ẩm, chất làm trơn, chất thơm, chất bảo quản, chất đẩy, chất trợ tháo khuôn, chất tiệt trùng, chất tạo ngọt, chất hòa tan, chất thấm ướt và hỗn hợp của chúng.

Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) để sử dụng qua đường miệng ở dạng liều rắn bao gồm, ví dụ, aga, axit alginic, nhôm hydroxit, rượu benzylic, benzyl benzoat, 1,3-butylen glycol, carbome, dầu thầu dầu, xenluloza, xenluloza axetat, bơ ca cao, tinh bột ngô, dầu ngô, dầu hạt bông,

cross-povidon, diglyxerit, etanol, etyl xenluloza, etyl laurat, etyl oleat, este của axit béo, gelatin, dầu mầm, glucoza, glyxerol, dầu lạc, hydroxypropylmetyl xenluloza, isopropanol, dung dịch nước muối đẳng trương, lactoza, magie hydroxit, magie stearat, mạch nha, manitol, monoglyxerit, dầu oliu, dầu lạc, muối kali phosphat, tinh bột khoai tây, povidon, propylen glycol, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, natri carboxymetyl xenluloza, muối natri phosphat, natri lauryl sulfat, natri sorbitol, dầu đậu nành, axit stearic, stearyl fumarat, sucroza, chất hoạt động bề mặt, bột talc, tragacan, rượu tetrahydrofurfurylic, triglyxerit, nước, và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng cho mắt hoặc sử dụng qua đường miệng ở dạng liều lỏng bao gồm, ví dụ, 1,3-butylen glycol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, etanol, este của axit béo và sorbitan, dầu mầm, dầu lạc, glyxerol, isopropanol, dầu oliu, polyetylen glycol, propylen glycol, dầu vừng, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng qua đường thẩm thấu bao gồm, ví dụ, cloflohydrocacbon, etanol, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, 1,3-butandiol, dầu thầu dầu, dầu ngô, dầu hạt bông, dextroza, dầu mầm, dầu lạc, liposom, axit oleic, dầu oliu, dầu lạc, dung dịch Ringer, dầu cây rum, dầu vừng, dầu đậu nành, dung dịch natri clorua U.S.P. hoặc đẳng trương, nước và hỗn hợp của chúng. Tá dược để bào chế dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có công thức (I) để sử dụng qua đường trực tràng hoặc âm đạo bao gồm, ví dụ, bơ ca cao, polyetylen glycol, sáp và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất có công thức (I) được cho là hữu ích khi sử dụng cùng với chất alkyl hóa, chất ức chế tạo mạch, kháng thể, chất chống chuyển hóa, chất chống phân bào, chất chống tăng sinh, chất kháng virut, chất ức chế aurora kinaza, chất ức chế yếu tố thúc đẩy sự chết tế bào theo chương trình khác (ví dụ, Bcl-xL, Bcl-w và Bfl-1), chất hoạt hóa quá trình thụ thể chết, chất ức chế kinaza Bcr-Abl, kháng thể hai giá tạo sự liên kết với tế bào T (Bi-Specific T cell Engager: BiTE), thể kết hợp kháng thể dược chất, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế xyclooxygenaza-2,

DVD, chất ức chế thụ thể tương đồng gen gây ung thư của virut gây bệnh bạch cầu (ErbB2), chất ức chế yếu tố sinh trưởng, chất ức chế protein sốc nhiệt (HSP)-90, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), liệu pháp điều trị bằng hormon, thuốc miễn dịch, chất ức chế đối với chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình (inhibitor of apoptosis protein: IAP), thuốc kháng sinh xen kẽ, chất ức chế kinaza, chất ức chế kinesin, chất ức chế Jak2, chất ức chế đích rapamyxin của động vật có vú, ARN siêu nhỏ, chất ức chế kinaza được điều chỉnh bởi tín hiệu ngoại bào được hoạt hóa bằng tác nhân gây phân bào, protein liên kết đa hóa trị, chất kháng viêm không steroit (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID), chất ức chế poly ADP (adenosin diphosphat)-riboza polymeraza (PARP), chất hóa trị liệu chứa platin, chất ức chế kinaza tương tự polo (polo-like kinase: Plk), chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K), chất ức chế proteosom, chất tương tự purin, chất tương tự pyrimidin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, alkaloit thực vật etinoit/deltoit, axit ribonucleic ức chế nhỏ (small inhibitory ribonucleic acid: siRNA), chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế ubiquitin ligaza, và chất tương tự, và kết hợp với một hoặc nhiều chất này.

Kháng thể BiTE là kháng thể hai giá điều khiển tế bào T tấn công tế bào ung thư bằng cách gắn đồng thời với hai tế bào này. Sau đó, tế bào T tấn công tế bào ung thư đích. Ví dụ về kháng thể BiTE bao gồm adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) và kháng thể tương tự. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, một trong số các cơ chế mà bằng cách đó tế bào T gây ra sự chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư đích là bằng cách xuất bào các thành phần hạt gây tiêu tế bào, bao gồm perforin và granzym B.

SiRNA là các phân tử có bazơ ARN nội sinh hoặc nucleotit cải biến hóa học. Các cải biến này không làm mất hoạt tính tế bào, mà làm tăng độ ổn định và/hoặc tăng tiềm năng tế bào. Ví dụ về cải biến hóa học bao gồm nhóm phosphorothioat, 2'-deoxynucleotit, 2'-OCH_3-ribonucleotit, 2'-F-ribonucleotit, 2'-metoxyetyl ribonucleotit, hỗn hợp của chúng và chất tương tự. siRNA có thể có chiều dài khác nhau (ví dụ từ 10 đến 200 cặp bazơ) và cấu trúc thay đổi (ví dụ, cấu trúc kẹp tóc, sợi đơn/sợi kép, cấu trúc lồi, điểm cắt/khoảng trống, bắt cặp sai) và được xử lý trong tế bào để làm bất hoạt gen hoạt tính. siRNA sợi kép (double-

stranded siRNA: dsRNA) có thể có số nucleotit giống nhau trên mỗi sợi (đầu bằng) hoặc đầu không đối xứng (đoạn nhô ra). Đoạn nhô ra có 1 đến 2 nucleotit có thể có mặt trên sợi có nghĩa và/hoặc sợi đối nghĩa, cũng như có mặt trên đầu 5' và/ hoặc đầu 3' của sợi nhất định. Ví dụ, các siRNA hướng đích Mcl-1 được chứng minh là làm tăng hoạt tính của ABT-263 (tức là N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit) hoặc ABT-737 (tức là N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-nitrobenzensulfonamit) trong nhiều dòng tế bào khối u (Tài liệu: Tse et. al, *Cancer Research* **2008**, 68(9), 3421 và các tài liệu tham khảo trong đó).

Protein liên kết đa hóa trị là các protein liên kết chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kháng nguyên. Protein liên kết đa hóa trị được thiết kế để có ba hoặc nhiều vị trí gắn kháng nguyên và thường không là kháng thể có trong tự nhiên. Thuật ngữ "protein liên kết đa giá" để chỉ protein liên kết có thể gắn hai hoặc nhiều đích liên quan hoặc không liên quan. Protein liên kết vùng biến đổi kép (Dual variable domain: DVD) là protein liên kết đa hóa trị hoặc protein liên kết bốn hóa trị chứa hai hoặc nhiều vị trí gắn kháng nguyên. Các DVD này có thể là đơn giá (tức là có thể gắn một kháng nguyên) hoặc đa giá (tức là có thể gắn hai hoặc nhiều kháng nguyên). Protein liên kết DVD chứa hai polypeptit DVD chuỗi nặng và hai polypeptit DVD chuỗi nhẹ được gọi là Ig DVD. Mỗi nửa của Ig DVD chứa polypeptit DVD chuỗi nặng, polypeptit DVD chuỗi nhẹ, và hai vị trí gắn kháng nguyên. Mỗi vị trí gắn chứa vùng biến đổi của chuỗi nặng và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ có tổng cộng 6 vùng CDR tham gia vào việc gắn kháng nguyên cho mỗi vị trí gắn antigen.

Chất alkyl hóa bao gồm altretamin, AMD-473, AP-5280, apaziquon, bendamustin, brostallicin, busulfan, carboquon, carmustin (BCNU), clorambucil, CLORETAZINE® (laromustin, VNP 40101M), xyclophosphamit, decarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin (CCNU), mafosfamit, melphalan, mitobronitol, mitolactol, nimustin, hơi cay nitơ N-oxit,

ranimustin, temozolomit, thiotepa, TREANDA® (bendamustin), treosulfan, rofosfamit và chất tương tự.

Chất ức chế tạo mạch bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể đặc trưng cho nội mô (Tie-2), chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor: EGFR), chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng insulin 2 (IGFR-2), chất ức chế metaloproteinaza gian bào 2 (matrix metalloproteinase-2: MMP-2), chất ức chế metaloproteinaza gian bào 9 (MMP-9), chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR), chất tương tự trombospondin, chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể yếu tố sinh trường nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR) và chất tương tự.

Chất chống chuyển hóa bao gồm ALIMTA® (pemetrexed dinatri, LY231514, MTA), 5-azacitidin, XELODA® (capecitabin), carmofur, LEUSTAT® (cladribin), clofarabin, cytarabin, cytarabin ocfosfat, cytosin arabinosit, decitabin, deferoxamin, doxifluridin, eflornithin, EICAR (5-etynyl-1-β -D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit), enocitabin, ethnylxytidin, fludarabin, 5-flouraxil một mình hoặc kết hợp với leucovorin, GEMZAR® (gemcitabin), hydroxyure, ALKERAN®(melphalan), mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, metotrexat, axit mycophenolic, nelarabin, nolatrexed, ocfosfat, pelitrexol, pentostatin, raltitrexed, Ribavirin, triapin, trimetrexat, S-1, tiazofurin, tegafur, TS-1, vidarabin, UFT và chất tương tự.

Chất kháng virut bao gồm ritonavir, hydroxycloquin và chất tương tự.

Chất ức chế aurora kinaza bao gồm ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, chất ức chế kinaza đặc trưng Aurora A, chất ức chế kinaza đặc trưng Aurora B và chất ức chế tất cả các Aurora kinaza và chất tương tự.

Chất ức chế protein Bcl-2 bao gồm AT-101 ((-)gossypol), GENASENSE® (G3139 hoặc oblimersen (oligonucleotit đối nghĩa hướng đích Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-clo(1,1'-biphenyl)-2-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(dimetylamino)-1-((phenylsulfanyl)metyl)propyl)-amino)-3-nitrobenzen-sulfonamit) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clophenyl)-5,5-dimetyl-1-xyclohex-1-en-1-yl)metyl)piperazin-1-yl)benzoyl)-4-(((1R)-3-(morpholin-4-yl)-1-

((phenylsulfanyl)metyl)propyl)amino)-3-((triflometyl)sulfonyl)benzensulfonamit (ABT-263), GX-070 (obatoclax) và chất tương tự.

Chất ức chế kinaza Bcr-Abl bao gồm DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) và chất tương tự.

Chất ức chế CDK bao gồm AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopyridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitin), ZK-304709 và chất tương tự.

Chất ức chế COX-2 bao gồm ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metyl-2-(3,4-dimetylphenyl)-1-(4-sulfamoylphenyl-1H-pyrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) và chất tương tự.

Chất ức chế EGFR bao gồm ABX-EGF, liposom miễn dịch kháng EGFR, vacxin EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, kháng thể IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib hoặc OSI-774), TP-38, protein dung hợp EGFR, TYKERB® (lapatinib) và chất tương tự.

Chất ức chế thụ thể ErbB2 bao gồm CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacxin HER2), APC-8024 (vacxin HER-2), kháng thể hai giá kháng HER/2neu, B7,her2IgG3, kháng thể hai giá ba chức AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 và chất tương tự.

Chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm depsipeptit, LAQ-824, MS-275, trapoxin, axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA), TSA, axit valproic và chất tương tự.

Chất ức chế HSP-90 bao gồm 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamyxin, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (kháng thể tái tổ hợp của người kháng HSP-90), NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 và chất tương tự.

Chất ức chế đối với chất ức chế protein gây chết tế bào theo chương trình bao gồm HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 và chất tương tự.

Thể kết hợp kháng thể dược chất bao gồm kháng thể kháng CD22-MC-MMAF, kháng thể kháng CD22-MC-MMAE, kháng thể kháng CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 và chất tương tự.

Chất hoạt hóa quá trình thụ thể chết bao gồm TRAIL, kháng thể hoặc chất khác hướng đích TRAIL hoặc thụ thể chết (ví dụ, DR4 và DR5) như Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 và trastuzumab.

Chất ức chế kinesin bao gồm chất ức chế Eg5 như AZD4877, ARRY-520; CENPE inhibitors như GSK923295A và chất tương tự.

Chất ức chế JAK-2 bao gồm CEP-701 (lesaurtinib), XL019 và INCB018424 và chất tương tự.

Chất ức chế MEK bao gồm ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 và chất tương tự.

Chất ức chế mTOR bao gồm AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamyxin, temsirolimus, chất ức chế TORC1/TORC2 cạnh tranh ATP, bao gồm PI-103, PP242, PP30, Torin 1 và chất tương tự.

Thuốc kháng viêm không steroit bao gồm AMIGESIC® (salsalat), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofen), ORUDIS® (ketoprofen), RELAFEN® (nabumeton), FELDENE® (piroxicam), kem ibuprofen, ALEVE® (naproxen) và NAPROSYN® (naproxen), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometaxin), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozin) và chất tương tự.

Chất ức chế PDGFR bao gồm C-451, CP-673, CP-868596 và chất tương tự.

Chất hóa trị liệu chứa platin bao gồm cisplatin, ELOXATIN® (oxaliplatin) eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, PARAPLATIN® (carboplatin), satraplatin, picoplatin và chất tương tự.

Chất ức chế kinaza tương tự polo bao gồm BI-2536 và chất tương tự.

Chất ức chế phosphoinositit-3 kinaza (PI3K) bao gồm wortmannin, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 và chất tương tự.

Chất tương tự trombospondin bao gồm ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 và chất tương tự.

Chất ức chế VEGFR bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (ribozym có tác dụng ức chế sự tạo mạch (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) và Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) và chất tương tự.

Chất kháng sinh bao gồm chất kháng sinh xen kẽ aclarubicin, actinomyxin D, amrubicin, anamyxin, adriamyxin, BLENOXANE® (bleomyxin), daunorubicin, CAELYX® hoặc MYOCET® (doxorubicin dạng liposom), elsamitrucin, epirbucin, glarbuicin, ZAVEDOS® (idarubicin), mitomyxin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peplomyxin, pirarubicin, rebeccamyxin, stimalamer, streptozocin, VALSTAR® (valrubicin), zinostatin và chất tương tự.

Chất ức chế topoisomeraza bao gồm aclarubicin, 9-aminocamptothecin, amonafide, amsacrin, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan hydroclorua), camptothecin, CARDIOXANE® (dexrazoxin), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE® hoặc PHARMORUBICIN® (epirubicin), etoposit, exatecan, 10-hydroxycamptothecin, gimatecan, lurtotecan, mitoxantron, orathecin, pirarbucin, pixantron, rubitecan, sobuzoxan, SN-38, tafluposit, topotecan và chất tương tự.

Kháng thể bao gồm AVASTIN® (bevacizumab), kháng thể đặc hiệu CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), kháng thể đặc hiệu IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, kháng thể CD20 loại I và II và kháng thể tương tự.

Chất điều trị hormon bao gồm ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestan), arzoxifen, CASODEX® (bicalutamit), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, deslorelin, DESOPAN® (trilostan), dexamethason, DROGENIL® (flutamit), EVISTA® (raloxifen), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifen), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestan, glucocorticoit, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer cacbonat), lasofoxifen, leuprolit axetat, MEGACE® (megesteol), MIFEPREX® (mifepriston), NILANDRON™ (nilutamit), NOLVADEX® (tamoxifen xitrat), PLENAXIS™ (abarelix), prednison, PROPECIA® (finasterit), rilostan, SUPREFACT® (buserelin), TRELSTAR® (hormon giải phóng hormon tạo thể vàng (luteinizing hormone releasing hormone: LHRH)), VANTAS® (thuốc cấy Histrelin), VETORYL® (trilostan hoặc modrastan), ZOLADEX® (fosrelin, goserelin) và chất tương tự.

Deltoit và retinoit bao gồm seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinit, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (tretinoin dạng liposom), TARGRETIN® (bexaroten), LGD-1550 và chất tương tự.

Chất ức chế PARP bao gồm ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 và chất tương tự.

Alkaloit thực vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vincristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin và chất tương tự.

Chất ức chế proteasom bao gồm VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 và chất tương tự.

Ví dụ về thuốc miễn dịch bao gồm interferon và chất tăng cường miễn dịch khác. Interferon bao gồm interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, interferon beta, interferon gama-1a, ACTIMMUNE® (interferon gama-1b) hoặc interferon gama-n1, hỗn hợp của chúng và chất tương tự. Các chất khác bao gồm ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutathion oxy hóa), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), kháng nguyên tế bào bạch huyết gây độc tế bào 4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4: CTLA4), decarbazin, denileukin, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim),

lentinan, alpha interferon bạch cầu, imiquimod, MDX-010 (kháng thể kháng CTLA-4), vacxin phòng u melanin, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicin), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (thuốc điều trị miễn dịch, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (thuốc đặc hiệu của Maruyama (Specific Substance of Maruyama: SSM)), WF-10 (Tetraclodecaoxit (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukin), ZADAXIN® (thymalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) và chất tương tự.

Chất làm thay đổi đáp ứng sinh học là chất làm thay đổi cơ chế phòng vệ của sinh vật sống hoặc thay đổi đáp ứng sinh học, như sự sống sót, sinh trưởng hoặc biệt hóa tế bào mô để làm cho chúng có hoạt tính kháng u và bao gồm krestin, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex và chất tương tự.

Chất tương tự pyrimidin bao gồm cytarabin (ara C hoặc Arabinosit C), xytosin arabinosit, doxifluridin, FLUDARA® (fludarabin), 5-FU (5-flouraxil), floxuridin, GEMZAR® (gemcitabin), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triaxetyluridin troxacitabin) và chất tương tự.

Chất tương tự purin bao gồm LANVIS® (thioguanin) và PURI-NETHOL® (mercaptopurin).

Chất chống phân bào bao gồm batabulin, epothilon D (KOS-862), N-(2-((4-hydroxyphenyl)amino)pyridin-3-yl)-4-metoxybenzensulfonamit, ixabepilon (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (doxetaxel), PNU100940 (109881), patupilon, XRP-9881 (larotaxel), vinflunin, ZK-EPO (epothilon tổng hợp) và chất tương tự.

Chất ức chế ubiquitin ligaza bao gồm chất ức chế MDM2, như nutlin, chất ức chế NEDD8 như MLN4924 và chất tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm chất làm nhạy phóng xạ để làm tăng hiệu quả điều trị của việc xạ trị. Ví dụ về xạ trị bao gồm xạ trị chùm tia ngoài, xạ trị xa, xạ trị áp sát và xạ trị nguồn kín, xạ trị nguồn không kín và phương pháp tương tự.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp với chất hóa trị liệu khác như ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (chất ức chế farnesyl transferaza), ADVEXIN® (vacxin Ad5CMV-p53), ALTOCOR® hoặc MEVACOR® (lovastatin), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, ARN tổng hợp), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (axit pamidronic), arglabin, L-asparaginaza, atamestan (1-metyl-3,17-dion-androsta-1,4-dien), AVAGE® (tazaroten), AVE-8062 (dẫn xuất combreastatin) BEC2 (mitumomab), cachectin hoặc cachexin (yếu tố hoại tử khối u), canvaxin (vacxin), CEAVAC® (vacxin phòng bệnh ung thư), CELEUK® (celmoleukin), CEPLENE® (histamin dihydroclorua), CERVARIX® (vacxin phòng virut gây u nhú ở người), CHOP® (C: CYTOXAN® (xyclophosphamit); H: ADRIAMYXIN® (hydroxydoxorubicin); O: Vincristin (ONCOVIN®); P: prednison), CYPAT™ (cyproteron axetat), combrestatin A4P, DAB(389)EGF (vùng xúc tác và chuyển vị của độc tố bạch hầu được dung hợp qua tác nhân liên kết His-Ala với yếu tố sinh trưởng biểu bì của người) hoặc TransMID-107R™ (độc tố bạch hầu), dacarbazin, dactinomyxin, axit 5,6-dimetylxantenon-4-axetic (DMXAA), eniluraxil, EVIZON™ (squalamin lactat), DIMERICINE® (thuốc rửa liposom T4N5), discodermolit, DX-8951f (exatecan mesylat), enzastaurin, EPO906 (epithilon B), GARDASIL® (vacxin tái tổ hợp tứ giá ngừa virut gây u nhú ở người (Typ 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacxin kết hợp gangliosit), GVAX® (vacxin ngừa bệnh ung thư tuyến tiền liệt), halofuginon, histerelin, hydroxycarbamit, axit ibandronic, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), ngoại độc tố IL-13-pseudomonas, interferon-α, interferon-γ, JUNOVAN™ hoặc MEPACT™ (mifamurtit), lonafarnib, 5,10-metylentetrahydrofolat, miltefosin (hexadexylphosphocholin), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (trimetrexat glucuronat), NIPENT® (pentostatin), ONCONASE® (enzym ribonucleaza), ONCOPHAGE® (vacxin phòng u melanin), ONCOVAX® (vacxin IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (thuốc có nguồn gốc tế bào dựa trên kháng thể), OVAREX® MAb (kháng thể đơn dòng của chuột), paclitaxel, PANDIMEX™ (aglycon saponin lấy từ nhân sâm chứa 20(S)protopanaxadiol (aPPD) và 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacxin phòng bệnh ung thư dùng trong nghiên

cứu), pegaspargaza, PEG Interferon A, phenoxodiol, procarbazin, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomit), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotit), SORIATANE® (acitretin), staurosporin (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroten), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamit, TLK286), temilifen, TEMODAR® (temozolomit), tesmilifen, thalidomit, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (2-amino-3,4-dihydro-6-metyl-4-oxo-5-(4-pyridylthio)-quinazolin dihydroclorua), TNFERADE™ (vectơ adenovirut: vật mang ADN chứa gen yếu tố hoại tử khối u-α), TRACLEER® hoặc ZAVESCA® (bosentan), tretinoin (Retin-A), tetrandrin, TRISENOX® (trioxit arsen), VIRULIZIN®, ukrain (dẫn xuất của alkaloit chiết từ cây Celandine lớn), vitaxin (kháng thể kháng alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinium), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxan), ZOMETA® (axit zolendronic), zorubicin và chất tương tự.

Dữ liệu

Việc xác định tính hữu ích của hợp chất có công thức I làm chất kết dính với và chất ức chế protein Bcl-xL chống chết tế bào theo chương trình được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải thời gian (Time Resolved-Fluorescence Resonance Energy Transfer: TR-FRET). Kháng thể Tb-kháng-GST là sản phẩm của Invitrogen (Catalog No. PV4216).

Tổng hợp đoạn dò

Tất cả các chất phản ứng được sử dụng là sản phẩm của nhà cung cấp nếu không được chỉ rõ theo cách khác. Chất phản ứng tổng hợp peptit bao gồm diisopropyletylamin (DIEA), diclometan (DCM), N-metylpyrolidon (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), N-hydroxybenzotriazol (HOBt) và piperidin là sản phẩm của Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA hoặc American Bioanalytical, Natick, MA. Cột axit amin 9-florenylmetyloxycacbonyl (Fmoc) nạp sẵn (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-

Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmor-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) là sản phẩm của ABI hoặc Anaspec, San Jose, CA. Nhựa tổng hợp peptit (nhựa Fmoc-Rink amit MBHA) và Fmoc-Lys(Mtt)-OH là sản phẩm của Novabiochem, San Diego, CA. Chất đồng phân đơn 6-carboxyfloresxein sucxinimidyl este (6-FAM-NHS) là sản phẩm của Anaspec. Axit trifloaxetic (TFA) là sản phẩm của Oakwood Products, West Columbia, SC. Thioanisol, phenol, triisopropylsilan (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octandithiol (DODT) và isopropanol là sản phẩm của Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Phổ khối ion hóa giải hấp bằng laze có sự trợ giúp nền (Matrix-assisted laser desorption ionization mass-spectra: MALDI-MS) được ghi trên thiết bị Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Phổ khối phun điện tử (Electrospray mass-spectra: ESI-MS) được ghi trên phổ khối kế Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) theo cả kiểu ion dương và ion âm.

Quy trình chung tổng hợp peptit pha rắn (Solid-Phase Peptide Synthesis: SPPS)

Peptit được tổng hợp bằng tối đa 250µmol nhựa Wang nạp sẵn /lọ trên thiết bị tổng hợp peptit ABI 433A bằng cách sử dụng chu trình kết hợp Fastmoc™ với lượng 250µmol. Cột nạp sẵn chứa 1mmol axit amin Fmoc chuẩn, trừ vị trí gắn của flophore, trong đó 1mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH được cho vào cột, được sử dụng kết hợp với theo dõi tín hiệu phản hồi ngược là độ dẫn điện. Quá trình axetyl hóa đầu N được thực hiện bằng cách sử dụng 1mmol axit axetic trong cột trong điều kiện liên kết chuẩn.

Loại bỏ 4-metyltrityl (Mtt) ra khỏi lysin

Nhựa từ thiết bị tổng hợp được rửa ba lần bằng diclometan và giữ ở trạng thái ướt. 150ml hỗn hợp diclometan:triisopropylsilan: axit trifloaxetic theo tỷ lệ 95:4:1 được cho chảy qua lớp nhựa trong 30 phút. Hỗn hợp này chuyển sang màu vàng sẫm, sau đó nhạt dần thành vàng nhạt. 100ml DMF được cho chảy qua lớp nhựa trong 15 phút. Sau đó, nhựa được rửa ba lần bằng DMF và lọc. Thử nghiệm ninhydrin cho thấy tín hiệu rõ của amin bậc nhất.

Đánh dấu nhựa bằng 6-carboxyfloresxein-NHS (6-FAM-NHS)

Nhựa được xử lý bằng 2 đương lượng 6-FAM-NHS trong 1% DIEA/DMF và khuấy hoặc lắc ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khi kết thúc, nhựa được để ráo, rửa ba lần bằng DMF, ba lần bằng (1x DCM và 1x metanol) và làm khô để thu được nhựa màu da cam âm tính theo thử nghiệm ninhydrin.

Quy trình chung tách và loại nhóm bảo vệ của peptit liên kết với nhựa

Peptit được tách ra khỏi nhựa bằng cách lắc trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường trong hỗn hợp tách bao gồm 80% TFA, 5% nước, 5% thioanisol, 5% phenol, 2,5% TIS, và 2,5% EDT (1ml/0,1g nhựa). Nhựa được loại bỏ bằng cách lọc và rửa hai lần bằng TFA. TFA được làm bay hơi ra khỏi nước lọc, và sản phẩm được kết tủa bằng ete (10ml/0,1g nhựa), thu hồi bằng cách ly tâm, rửa hai lần bằng ete (10ml/0,1g nhựa) và làm khô để thu được peptit thô.

Quy trình chung tinh chế peptit

Peptit thô được tinh chế trên hệ HPLC điều chế Gilson sử dụng chương trình phần mềm phân tích Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) trên cột ép tỏa tròn có hai đoạn 25 × 100mm chứa hạt Delta-Pak™ C18 15µm có kích thước lỗ xốp 100Å và rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien sau đây. 1-2ml dung dịch peptit thô (10 mg/ml trong 90% DMSO/nước) được tinh chế cho một lần bơm mẫu. Các đỉnh chứa sản phẩm của mỗi lần chạy mẫu được gom lại và làm đông khô nhanh. Tất cả các lần sắc ký điều chế được thực hiện ở tốc độ 20 ml/phút với dung môi rửa giải là dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril.

Quy trình chung sắc ký HPLC phân tích

Phương pháp HPLC phân tích được thực hiện trên hệ thiết bị Hewlett-Packard 1200 với bộ phát hiện mảng diot và bộ phát hiện huỳnh quang Hewlett-Packard 1046A sử dụng chương trình phần mềm HPLC 3D ChemStation phiên bản A.03,04 (Hewlett-Packard. Palo Alto, CA) trên cột YMC 4,6 × 250mm chứa hạt ODS-AQ 5µm có kích thước lỗ xốp 120Å và rửa giải bằng một trong số các phương pháp gradien nêu dưới đây sau khi làm cân bằng trước ở điệu kiện bắt đầu trong 7 phút. Dung môi rửa giải là dung dịch đệm A: 0,1% TFA-nước và dung dịch đệm B: axetonitril. Tốc độ dòng của tất cả các gradien là 1 ml/phút.

F-Bak: đoạn dò peptit: Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2) INR-NH_2

Nhựa Fmoc-Rink amit MBHA được kéo dài bằng cách sử dụng quy trình chung tổng hợp peptit để thu được peptit được bảo vệ liên kết với nhựa (1,020g). Nhóm Mtt được loại bỏ, đánh dấu bằng 6-FAM-NHS và tách sản phẩm và loại nhóm bảo vệ như mô tả ở trên để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu da cam (0,37g). Sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC. Các phân đoạn bên kia đỉnh chính được thử nghiệm bằng phương pháp RP-HPLC phân tích, và các phân đoạn tinh khiết được tách và làm đông khô nhanh, với đỉnh chính là hợp chất nêu ở đề mục này (0,0802g) dưới dạng chất rắn màu vàng; MALDI-MS m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$).

Quy trình khác để tổng hợp đoạn dò peptit F-Bak: Axetyl-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)- -(SEQ ID NO: 2)INR-NH_2

Peptit đã được bảo vệ được lắp ráp trên 0,25mmol nhựa Fmoc-Rink amit MBHA (Novabiochem) trên thiết bị tổng hợp peptit tự động Applied Biosystems 433A chạy chu trình liên kết Fastmoc™ bằng cách sử dụng cột nạp sẵn 1mmol axit amin, trừ lysin được đánh dấu bằng floresxein(6-FAM), trong đó 1mmol Fmoc-Lys(4-metyltrityl) được cho vào cột. Nhóm axetyl đầu N được đưa vào bằng cách cho 1mmol axit axetic vào cột và phản ứng kết hợp như mô tả ở trên. Loại bỏ chọn lọc nhóm 4-metyltrityl bằng cách cho dung dịch DCM:TIS:TFA tỷ lệ 95:4:1 (theo thể tích) chảy qua nhựa trong 15 phút, sau đó dập tắt phản ứng bằng dòng dimetylformamit. Chất đồng phân đơn 6-carboxyfloresxein-NHS được cho phản ứng với mạch bên lysin trong 1% DIEA trong DMF và phản ứng được khẳng định là kết thúc bằng thử nghiệm ninhydrin. Peptit được tách ra khỏi nhựa và các mạch bên được loại nhóm bảo vệ bằng cách xử lý bằng TFA:nước: phenol: thioanisol:triisopropylsilan: 3,6-dioxa-1,8-octandithiol tỷ lệ 80:5:5:5:2,5:2,5 (theo thể tích), và peptit thô được thu hồi bằng cách kết tủa bằng dietyl ete. Peptit thô được tinh chế bằng cách sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha, và độ tinh khiết và đặc trưng của nó được khẳng định bằng cách sắc ký chất lỏng tính năng cao phân tích và phổ khối giải hấp bằng laze có sự trợ giúp của nền (m/z = 2137,1 ($(M+H)^+$)).

Thử nghiệm chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải thời gian (TR-FRET)

Xác định khả năng cạnh tranh vị trí gắn với protein thuộc họ Bcl-2 (Bcl-xL) của hợp chất có công thức (I) với F-Bak bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn chuyển năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải thời gian.

Hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy trong dimetyl sulfoxit (DMSO) bắt đầu ở 50μM (nồng độ bắt đầu 2x; 10% DMSO) và 10μl được chuyển vào đĩa có 384 lỗ. Sau đó, 10μl hỗn hợp protein/đoạn dò/kháng thể được bổ sung vào mỗi lỗ ở nồng độ cuối nêu trong Bảng 1,

Bảng 1

Protein	Đoạn dò	Protein (nM)	Đoạn dò (nM)	Kháng thể	Kháng thể (nM)
GST-Bcl-xL	F-Bak (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-amit)	1	100	Tb-kháng GST	1

Các mẫu được trộn trên máy lắc trong 1phút, sau đó ủ trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Đối với mỗi đĩa thử nghiệm, hỗn hợp đoạn dò/kháng thể và protein/kháng thể/đoạn dò được dùng làm mẫu đối chứng âm và dương tương ứng. Mức độ phát huỳnh quang được xác định trên thiết bị Envision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng bộ lọc bước sóng kích thích 340/35nm và các bộ lọc bước sóng phát xạ 520/525 (F-Bak) và 495/510nm (kháng thể kháng his được đánh dấu bằng Tb). Hằng số phân ly (K_i) được xác định bằng cách sử dụng công thức Wang (Wang, Z.X. *An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule.* FEBS Lett. 1995 **360**:111-114). Thử nghiệm TR-FRET có thể được thực hiện với sự có mặt của huyết thanh người (human serum: HS) hoặc huyết thanh bào thai bò (fetal bovine serum: FBS) với nồng độ khác nhau. Kết quả thử nghiệm TR-FRET (K_i tính theo nanomol) của các hợp chất có công thức (I) đại diện được đưa ra trong Bảng 2 dưới đây.

Để so sánh, việc xác định khả năng cạnh tranh các vị trí gắn protein khác thuộc họ Bcl-2 (ví dụ, Bcl-2) của hợp chất có công thức (I) bằng cách sử dụng thử

nghiệm gắn TR-FRET được thực hiện bằng cách thay GST-Bcl-xL trong thử nghiệm TR-FRET bằng protein khác được đánh dấu GST, *ví dụ,* GST-Bcl-2, tự điều chế.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) ức chế chọn lọc protein thuộc họ Bcl-2 là Bcl-x_L so với các protein khác thuộc họ Bcl-2, như Bcl-2, Để so sánh, dữ liệu (K_i tính theo micromol) thu được từ thử nghiệm cạnh tranh vị trí gắn Bcl-2 của một số hợp chất có công thức (I) nhất định (*tức là* hợp chất nêu trong Ví dụ 20, 43, 49, 82, 99, 107, 117, 130, 134, 148 159, 176 và 185 trong Bảng 3) với F-Bak bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn TR-FRET lần lượt là 0,070, 0,023, 0,039, 0,033, 0,033, 0,056, 0,021, 0,076, 0,024, 0,075, 0,272, 0,177 và 0,014,

Thử nghiệm đối với tế bào FL5.12

Hiệu quả của hợp chất có công thức (I) cũng có thể được xác định trong thử nghiệm tiêu diệt tế bào bằng cách sử dụng các dòng tế bào và mô hình khối u của chuột khác nhau. Ví dụ, hoạt tính của chúng đối với khả năng sống của tế bào có thể được đánh giá trên các dòng tế bào nuôi cấy tạo u và không tạo u, cũng như quần thể tế bào nguyên thủy của chuột hoặc người. Theo một tập hợp điều kiện làm ví dụ, tế bào FL5.12 của chuột đã được chuyển nhiễm Bcl-XL được nuôi cấy trong điều kiện chuẩn trong RPMI chứa 2mM glutamin, 1% 100mM natri pyruvat, 2% 1M HEPES, 4µl/l β-mercaptoetanol, 1% penixilin–streptomyxin, 10% FBS, và môi trường được xử lý bằng 10% WEHI-3B (đối với IL-3). Để đánh giá hoạt tính của hợp chất, tế bào được trao đổi vào môi trường nghèo cạn kiệt IL-3, giống với môi trường sinh trưởng, chỉ khác là không chứa FBS và môi trường xử lý bằng WEHI-3B, trong 2 ngày. Tiếp đó, tế bào được trao đổi với môi trường thử nghiệm chứa 3% FBS (RPMI chứa 2mM glutamin, 1% 100 mM natri pyruvat, 2% dung dịch HEPES 1M, 4 µl/l β-mercaptoetanol, 1% penixilin–streptomyxin, 3% FBS). Các dung dịch hợp chất pha loãng theo dãy được bổ sung, và tế bào được nuôi cấy trong 24 giờ. Khả năng sống của tế bào được phân tích bằng cách sử dụng thiết bị thử nghiệm CellTiter-Glo (Promega Corp., Madison, WI) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mỗi thông số xác định là kết quả của hai giá trị thử nghiệm. Kết quả thử nghiệm khả năng sống của tế bào (EC_{50} tính theo nanomol) của các hợp chất đại diện được đưa ra trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2. Dữ liệu In Vitro

Ví dụ	Thử nghiệm TR-FRET gắn với Bcl-xL Ki (nM)	Thử nghiệm FL5.12 Bcl-xL, -IL3, EC_{50} (nM)	Ví dụ	Thử nghiệm TR-FRET gắn với Bcl-xL Ki (nM)	Thử nghiệm FL5.12 Bcl-xL, -IL3, EC_{50} (nM)
1	12	425	95	11	542
2	205	n.d.	96	12	620
3	258	>1000	97	2	<1
4	115	n.d.	98	2	421
5	19	408	99	0,9	60
6	>1000	n.d.	100	3	66
7	312	n.d.	101	0,4	<1
8	98	n.d.	102	<0,1	n.d.
9	6	378	103	0,6	>1000
10	68	n.d.	104	14	>1000
11	180	>1000	105	7	>1000
12	8	51	106	0,1	234
13	12	498	107	0,2	10
14	12	>1000	108	9	>1000
15	35	>1000	109	49	>1000
16	159	n.d.	110	0,3	90
17	31	>1000	111	21	>1000

18	38	621	112	0,7	523
19	28	398	113	19	>1000
20	2	13	114	0,2	220
21	183	>1000	115	5	916
22	6	214	116	<0,1	667
23	182	>1000	117	<0,1	131
24	64	>1000	118	0,2	361
25	8	377	119	<0,1	762
26	167	>1000	120	0,4	859
27	315	>1000	121	0,1	82
28	33	>1000	122	117	>1000
29	18	>1000	123	<0,1	16
30	2	298	124	<0,1	57
31	18	>1000	125	0,3	527
32	5	216	126	47	>1000
33	169	>1000	127	2	>1000
34	23	907	128	7	>1000
35	91	n.d.	129	<0,1	18
36	8	>1000	130	<0,1	30
37	17	347	131	<0,1	9
38	48	>1000	132	3	n.d.

39	56	>1000	133	0,9	n.d.
40	16	570	134	<0,1	0,9
41	1	11	135	78	>1000
42	2	233	136	1,4	>1000
43	0,9	4	137	1,5	363
44	17	>1000	138	<0,1	>1000
45	19	>1000	139	0,4	>1000
46	9	>1000	140	2,3	>1000
47	16	881	141	1	433
48	7	>1000	142	0,5	>1000
49	0,6	12	143	<0,1	19
50	99	>1000	144	<0,1	213
51	122	>1000	145	<0,1	0,2
52	18	570	146	<0,1	11
53	14	387	147	<0,1	1
54	15	501	148	<0,1	13
55	18	317	149	0,3	986
56	24	583	150	0,2	339
57	14	741	151	<0,1	0,6
58	174	>1000	152	<0,1	1
59	424	>1000	153	0,3	587

60	5	219	154	<0,1	15
61	11	380	155	<0,1	7
62	61	>1000	156	0,2	15
63	2	27	157	<0,1	0,3
64	61	>1000	158	<0,1	364
65	393	>1000	159	0,2	31
66	3	60	160	<0,1	14
67	7	106	161	<0,1	7
68	279	>1000	162	<0,1	5
69	91	>1000	163	0,4	211
70	5	58	164	<0,1	308
71	18	n.d.	165	<0,1	9
72	28	>1000	166	<0,1	30
73	0,9	8	167	<0,1	81
74	6	335	168	<0,1	14
75	28	919	169	<0,1	10
76	29	>1000	170	<0,1	0,5
77	10	431	171	<0,1	97
78	379	>1000	172	<0,1	1
79	0,5	19	173	<0,1	0,1
80	4	253	174	<0,1	210

81	0,6	37	175	<0,1	33
82	0,5	8	176	<0,1	10
83	0,5	>1000	177	<0,1	24
84	0,7	12	178	<0,1	0,2
84	0,7	12	179	<0,1	6
85	2	<1	180	<0,1	<0,1
86	2	4	181	<0,1	241
87	4	124	182	0,2	6
88	3	229	183	0,7	507
89	0,5	23	184	<0,1	2
90	1	n.d.	185	<0,1	n.d.
91	0,9	30	186	<0,1	n.d.
92	2	56	187	0,4	318
93	16	295	188	0,5	546
94	5	253			

n.d. = không có dữ liệu

Thử nghiệm đối với tế bào Molt-4

Tế bào bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính của người Molt-4 (ATCC, Manassas, VA) được cấy ở mật độ 50000 tế bào/lỗ trong các đĩa nuôi cấy mô có 96 lỗ trong tổng thể tích 100µl môi trường nuôi cấy mô có bổ sung 10% huyết thanh người (Invitrogen, Carlsbad, CA) và xử lý bằng dung dịch pha loãng 3 lần của hợp chất quan tâm từ 5µM xuống 0,020µl. Mỗi nồng độ được thử nghiệm hai mẫu ít nhất 3 lần riêng biệt. Số tế bào còn sống sau 48 giờ xử lý bằng hợp chất được xác định bằng cách sử dụng thiết bị CellTiter 96® để thử nghiệm MTS về mức độ tăng

sinh của tế bào không có hoạt tính phóng xạ trong nước theo khuyến cáo của nhà sản xuất (Promega Corp., Madison, WI). Kết quả về khả năng sống của tế bào Molt-4 (tức là EC_{50} tính theo micromol) khi thử nghiệm với một số hợp chất có công thức (I) nhất định (*tức là* hợp chất nêu trong Ví dụ 81, 82, 84, 87, 124, 130, 134, 145, 151, 152, 166, 179, và 186 trong Bảng 2) lần lượt là 0,33, 0,135, 0,501, 1,2, 2,7, 0,532, 0,029, 0,081, 0,014, 0,006, 0,586, 0,493, và 0,006,

Dược động học khi sử dụng liều đơn

Dược động học khi sử dụng liều đơn của hợp chất được chọn được đánh giá ở chuột Sprague–Dawley (Charles River) sau khi sử dụng liều 5 mg/kg qua đường miệng (n = 3) (10% DMSO trong PEG-400) được sử dụng bằng ống đặt vào dạ dày hoặc bằng liều lớn 5 mg/kg qua đường tĩnh mạch (n = 3) (10% DMSO trong PEG-400). Hợp chất thử nghiệm và chất chuẩn nội được tách khỏi nhau và tách khỏi các chất bẩn được chiết đồng thời trên cột Keystone Betasil CN 5µm 50mm × 3mm với pha động axetonitril/0,1% axit trifloaxetic (tỷ lệ 50:50 theo thể tích) ở tốc độ dòng 0,7ml/phút. Việc phân tích được thực hiện trên thiết bị phân tích khối lượng sinh học phân tử Sciex API3000 với mặt phân cách máy của khí dung được gia nhiệt. Diện tích đỉnh tương ứng với hợp chất và chất chuẩn nội được xác định bằng cách sử dụng chương trình phần mềm Sciex MacQuan. Nồng độ dược chất trong huyết tương của mỗi mẫu được tính bằng phương pháp hồi quy tuyến tính bình phương bé nhất (không có trọng số) đối với tỷ lệ diện tích đỉnh (đỉnh gốc/đỉnh tương ứng với chất chuẩn nội) của các chất chuẩn trong huyết tương theo nồng độ. Dữ liệu nồng độ trong huyết tương được làm khớp đường cong đa lũy thừa bằng cách sử dụng chương trình WinNonlin.3, Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian được tính bằng cách sử dụng quy tắc hình thang tuyến tính đối với đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian này.

Trong dược lý học, độ sinh khả dụng (bioavailability: BA) là thuật ngữ phụ của khả năng hấp thụ và được sử dụng để mô tả phần liều dược chất đã sử dụng không bị thay đổi đến được vòng tuần hoàn cơ thể, đây là một trong số các đặc tính dược động học chính của dược chất. Theo định nghĩa, khi thuốc được sử dụng qua đường tĩnh mạch, độ sinh khả dụng của nó là 100% (Griffin, J.P. The Textbook of Pharmaceutical Medicine (6th Ed.). New Jersey: BMJ Books). Tuy nhiên, khi

thuốc được sử dụng qua các đường khác (như đường miệng), độ sinh khả dụng của nó thường giảm đi (do hấp thụ không hoàn toàn và chuyển hóa lần thứ nhất) và có thể thay đổi từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác. Độ sinh khả dụng là một trong số các thông số cần thiết trong dược động học, do độ sinh khả dụng cần được xem xét khi tính toán liều để sử dụng theo đường không phải đường tĩnh mạch. Một cách để tính độ sinh khả dụng của dược chất hoặc chất là chia nồng độ dược chất trong huyết tương sau khi sử dụng liều qua đường miệng cho nồng độ này sau khi sử dụng liều qua đường tĩnh mạch. Độ sinh khả dụng qua đường miệng (được thể hiện bằng % F) của hợp chất đại diện theo sáng chế ở chuột Sprague-Dawley được đưa ra dưới đây trong Bảng 3,

Khi phát hiện dược chất, thường chấp nhận rằng "quy tắc 5" của Lipinski có thể đoán được khả năng thấm kém hoặc khả năng hấp thu qua đường miệng kém nếu hai hoặc nhiều điều kiện sau đây thỏa mãn: i) có nhiều hơn 5 chất cho liên kết hydro, ii) trong lượng phân tử lớn hơn 500, iii) có nhiều hơn 10 chất nhận liên kết hydro (được thể hiện dưới dạng tổng số nguyên tử nitơ và oxy), hoặc iv) Log P theo lý thuyết (cLogP) lớn hơn 5 (Lipinski et al. Adv. Drug Del. Rev. **2001**, 3-26). Thực vậy, sự kết hợp của trọng lượng phân tử cao (>500) và cLogP cao (>5) là dự báo tốt nhất về khả năng thấm kém hoặc khả năng hấp thu kém. Các hợp chất được mô tả ở đây thường có pertaining to trọng lượng phân tử (>500) và cLogP (>5) vượt quá khoảng đã khuyến cáo như được thể hiện trong Bảng 3, Do đó, đáng chú ý là các ví dụ được mô tả ở đây có độ sinh khả dụng qua đường miệng chấp nhận được ở chuột (được xác định bằng % F > 10, Martin *J. Med. Chem.* **2005,** *48*, 3164) như được thể hiện trong Bảng 3,

Bảng 3. Dữ liệu dược động học, liều dùng qua đường miệng ở chuột

Ví dụ #	Trọng lượng phân tử	cLogP	F (%), Liều
5	600,7	6,6	19, 5 mpk
12	614,7	6,7	29, 5 mpk
19	600,7	6,5	22, 5 mpk
20	600,7	6,5	17, 5 mpk

22	656,8	6,1	27, 5 mpk
23	572,6	6,5	20, 5 mpk
25	621,1	7,0	24, 5 mpk
37	612,7	6,7	29, 5 mpk
63	592,7	6,8	20, 5 mpk
70	632,8	7,8	21, 5 mpk
73	642,7	6,8	19, 5 mpk
74	660,7	7,3	23, 5 mpk
82	620,8	7,9	45, 5 mpk
88	650,8	7,0	23, 5 mpk
89	674,8	6,3	13, 5 mpk
90	664,8	7,2	44, 5 mpk
91	616,7	7,2	16, 5 mpk
93	644,7	6,4	33, 5 mpk
97	678,8	7,7	33, 5 mpk
99	714,8	6,7	19, 5 mpk
101	680,8	6,7	40, 5 mpk
103	598,7	8,4	39, 5 mpk
106	596,7	8,4	24, 5 mpk
107	616,8	9,6	14, 5 mpk
110	612,7	8,6	36, 5 mpk
114	618,7	8,6	38, 5 mpk
119	622,7	8,4	54, 5 mpk
122	587,7	5,8	40, 5 mpk
129	624,7	7,0	17, 5 mpk
130	630,6	7,8	32, 5 mpk
131	713,9	6,0	11, 5 mpk
134	678,9	8,0	50, 5 mpk
146	692,9	8,4	16, 5 mpk
147	692,9	8,5	37, 5 mpk

148	756,0	7,0	18, 5 mpk
151	694,9	7,5	30, 1 mpk
154	608,72	5,7	22, 1 mpk
156	625,8	8,8	39, 1 mpk
157	664,8	8,1	30, 1 mpk

Dữ liệu trong Bảng 2 và dữ liệu thử nghiệm với Molt-4 đã nêu cho thấy hợp chất theo sáng chế có thể ức chế về mặt chức năng protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình trong tế bào. Khả năng của các hợp chất này tiêu diệt tế bào FL5.12 biểu hiện quá mức Bcl-xL hoặc dòng tế bào u của người phụ thuộc vào Bcl-xL như tế bào Molt-4 là thước đo trực tiếp khả năng của hợp chất ức chế chức năng của protein Bcl-xL chống lại quá trình chết tế bào theo chương trình. Hợp chất theo sáng chế là rất hữu hiệu trong việc tiêu diệt tế bào FL5.12 biểu hiện quá mức Bcl-xL hoặc dòng tế bào u của người phụ thuộc vào Bcl-xL như tế bào Molt-4 được chứng minh bằng giá trị EC_{50} thấp. Ngoài ra, như được thể hiện trong Bảng 3, hợp chất theo sáng chế có độ sinh khả dụng qua đường miệng chấp nhận được trong các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột, và do đó có thể dùng làm chất điều trị dùng qua đường miệng trong lâm sàng.

Sự biểu hiện quá mức protein Bcl-xL có liên quan đến tính đề kháng với hóa trị liệu, kết quả lâm sàng, sự tiến triển của bệnh, tiên lượng chung hoặc tổ hợp của chúng trong các bệnh ung thư và rối loạn hệ miễn dịch khác nhau. Bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u máu và khối u rắn như u thần kinh thính giác, bệnh bạch cầu cấp, bệnh bạch cầu cấp nguyên bào limphô, bệnh bạch cầu tủy bào cấp (bệnh bạch cầu đơn nhân, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, bệnh ung thư tuyến, bệnh sacôm mạch, bệnh u tế bào hình sao, bệnh bạch cầu dạng tủy đơn nhân và bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào), bệnh bạch cầu tế bào T cấp, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú (kể cả bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen), bệnh caxinom do phế quản, bệnh u limphô Burkitt, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh sacôm sụn, u nguyên sống, bệnh ung thư nhau, bệnh bạch cầu mạn tính, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh bạch cầu hạt mạn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư kết-trực tràng, u sọ hầu, bệnh

caxinom u tuyến, các thay đổi do rối loạn tăng sinh (bệnh loạn sản và dị sản), bệnh caxinom phôi, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh sacôm nội mô, bệnh u tế bào màng, bệnh caxinom biểu mô, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư vú dương tính với thụ thể estrogen, chứng tăng tiểu cầu vô căn, khối u Ewing, bệnh sacom xơ, bệnh caxinom dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm, bệnh lá nuôi do thai nghén, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh chuỗi nặng, u nguyên bào mạch máu, u gan, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt không nhạy hormon, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh sacom mỡ, bệnh ung thư phổi (bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ), bệnh sacôm nội mô bạch huyết, bệnh sacôm bạch huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, bệnh u limphô (bệnh u limphô, bao gồm bệnh u limphô tế bào B lớn lan tỏa, u limphô dạng nang,bệnh u limphô Hodgkin và bệnh u limphô không Hodgkin), khối u ác tính và rối loạn tăng sinh bàng quang, vú, kết tràng, phổi, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, da và cổ tử cung, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, bệnh bạch cầu, bệnh caxinom tủy sống, u nguyên bào tủy, u melanin, u màng não, u trung biểu mô, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh sacôm niêm, u nguyên bào thần kinh, u tế bào thần kinh đệm ít gai, bệnh ung thư miệng, bệnh sacôm sinh xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến hình nhú, bệnh caxinom thể nhú, bệnh u limphô tế bào T ngoại vi, u tuyến tùng, bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (bao gồm bệnh ung thư tuyến tiền liệt không nhạy hormon (khó chữa)), bệnh ung thư trực tràng, bệnh caxinom tế bào thận, u nguyên bào võng mạc, bệnh sacôm cơ vân, bệnh sacôm, bệnh caxinom tuyến bã, u tinh seminom, bệnh ung thư da, bệnh caxinom phổi tế bào nhỏ, khối u rắn (bệnh caxinom và bệnh sacôm), bệnh ung thư dạ dày, bệnh caxinom tế bào vảy, u màng hoạt dịch, bệnh caxinom tuyến mồ hôi, bệnh ung thư tinh hoàn (kể cả bệnh ung thư tinh hoàn tế bào mầm), bệnh ung thư tuyến giáp, macroglobulin huyết Waldenström, khối u tinh hoàn, bệnh ung thư tử cung, khối u Wilms và bệnh tương tự.

Hợp chất có công thức I cũng được cho là có tác dụng ức chế sự sinh trưởng của các tế bào biểu hiện protein Bcl-xL có nguồn gốc từ bệnh ung thư hoặc khối u

ở trẻ em bao gồm bệnh sacôm cơ vân phôi, bệnh bạch cầu cấp nguyên bào limphô trẻ em, bệnh bạch cầu cấp tủy bào trẻ em, bệnh sacôm cơ vân hình nang trẻ em, bệnh u tế bào màng thoái biến ở trẻ em, bệnh u limphô tế bào lớn thoái biến ở trẻ em, u nguyên bào tủy thoái biến ở trẻ em, khối u quái/hình gậy không điển hình của hệ thần kinh trung ương ở trẻ em, bệnh bạch cầu cấp hai dòng ở trẻ em, bệnh u limphô Burkitts trẻ em, bệnh ung thư từ khối u Ewing trẻ em như khối u ngoại bì thần kinh nguyên phát, khối u Wilm lan tỏa thoái biến ở trẻ em, khối u Wilm mô học thuận lợi ở trẻ em, u nguyên bào đệm trẻ em, u nguyên bào tủy trẻ em, u nguyên bào thần kinh trẻ em, bệnh bạch cầu tủy bào có nguồn gốc u nguyên bào thần kinh ở trẻ em, bệnh ung thư tiền tế bào B trẻ em (như bệnh bạch cầu), bệnh sacôm xương trẻ em, khối u dạng cơ vân ở thận trẻ em, bệnh sacôm cơ vân trẻ em, và bệnh ung thư tế bào T ở trẻ em như bệnh u limphô và bệnh ung thư da và bệnh tương tự.

Rối loạn tự miễn bao gồm hội chứng bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (acquired immunodeficiency disease syndrome: AIDS), hội chứng tăng sinh mô bạch huyết tự miễn, bệnh thiếu máu tan huyết, bệnh viêm, và bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh miễn dịch cấp tính và mạn tính liên quan đến thải ghép cơ quan, bệnh Addison, bệnh dị ứng, bệnh rụng tóc, bệnh rụng tóc từng vùng, bệnh vữa động mạch/bệnh xơ cứng động mạch, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp mạn tính tuổi thanh niên, bệnh viêm khớp nhiễm khuẩn,bệnh viêm khớp Lyme, bệnh viêm khớp do bệnh vảy nến và bệnh viêm khớp phản ứng), bệnh bọng nước tự miễn, tình trạng thiếu lipoprotein huyết, bệnh liên quan đến sự suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh miễn dịch cấp tính liên quan đến thải ghép cơ quan, chứng xanh tím đầu chi mắc phải, nhiễm trùng hoặc nhiễm ký sinh trùng cấp tính và mạn tính, bệnh viêm tụy cấp, bệnh suy thận cấp, bệnh thấp khớp cấp, bệnh viêm tủy ngang cấp, bệnh ung thư tuyến, ngoại tâm thu nhĩ, hội chứng suy hô hấp (cấp) ở người lớn, phức hợp sa sút trí tuệ do bệnh AIDS, xơ gan nghiện rượu, tổn thương gan do rượu, bệnh viêm gan do rượu, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh dị ứng và bệnh hen, thải ghép cùng loài, chứng giảm alpha-1-kháng trypsin, bệnh Alzheimer, xơ cứng cột bên teo cơ, thiếu máu, đau thắt ngực, bệnh phổi liên

quan đến viêm cứng khớp đốt sống, thoái hóa tế bào sừng trước, tính độc tế bào do trung gian kháng thể, hội chứng kháng phospholipit, phản ứng quá mẫn kháng thụ thể, phình mạch ngoại vi và động mạch chủ, phẫu tích động mạch chủ, tăng áp động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, rò động-tĩnh mạch, bệnh khớp, chứng suy nhược, bệnh hen, mất điều hòa, dị ứng cơ địa, rung nhĩ (kéo dài hoặc kịch phát), cuồng động tâm nhĩ, bloc tâm nhĩ thất, giảm năng tuyến giáp tự miễn thể teo, thiếu máu tan huyết tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh viêm gan tự miễn typ 1 (bệnh viêm gan tự miễn cổ điển hoặc bệnh viêm gan thể luput), bệnh giảm glucoza huyết tự miễn, giảm bạch cầu trung tính tự miễn, giảm lượng tiểu cầu tự miễn, bệnh tuyến giáp tự miễn, bệnh u limphô tế bào B, thải ghép xương, thải ghép tủy xương (bone marrow transplant: BMT), viêm tắc tiểu phế quản, bloc bó nhánh, bỏng, chứng suy mòn, loạn nhịp tim, hội chứng tim choáng vàng, khối u ở tim, bệnh cơ tim, phản ứng viêm do sun tim-phổi, thải ghép sụn, thoái hóa vỏ tiểu não, rối loạn tiểu não, nhịp tim nhanh nhĩ nhiều ổ hoặc hỗn loạn, rối loạn liên quan đến hóa trị liệu, nhiễm *Chlamydia*, ứ mật, nghiện rượu mạn tính, bệnh viêm gan mạn hoạt động, hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh miễn dịch mạn tính liên quan đến thải ghép cơ quan, bệnh viêm phổi ưa eosin mạn tính, bệnh viêm mạn tính, bệnh nấm Candida niêm mạc da mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), nhiễm salixylat mạn tính, bệnh suy giảm miễn dịch kết trực tràng biến thiên phổ biến (bệnh giảm gama globulin huyết biến thiên phổ biến), bệnh viêm kết mạc, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh mô liên kết, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh thiếu máu tan huyết dương tính Coombs, bệnh tim phổi, bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh viêm gan tự miễn căn nguyên ẩn, bệnh viêm phế nang xơ hóa căn nguyên ẩn, nhiễm khuẩn gram âm, xơ hóa nang, rối loạn liên quan đến việc điều trị bằng xytokin, bệnh Crohn, bệnh sa sút trí tuệ chấn thương não, bệnh hủy miêlin, bệnh sốt xuất huyết, bệnh viêm da, bệnh viêm da xơ cứng bì, bệnh ngoài da, bệnh phổi liên quan đến viêm da cơ/viêm đa cơ, bệnh đái tháo, bệnh xơ cứng động mạch do bệnh đái tháo, bệnh đái tháo đường, bệnh thể Lewy lan tỏa, bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim xung huyết giãn, bệnh luput ban đỏ hình đĩa, rối loạn hạch nền, đông máu rải rác trong mạch, hội chứng Down tuổi trung niên, bệnh phổi mô kẽ do thuốc gây ra, bệnh viêm gan do thuốc, rối loạn vận động do thuốc

gây bởi thuốc ức chế dopamin CNS, thụ thể, mẫn cảm với thuốc, bệnh eczema, bệnh viêm não tủy, viêm màng trong tim, bệnh nội tiết, bệnh viêm màng hoạt dịch do bệnh ruột, viêm nắp thanh quản, nhiễm virut Epstein-Barr, chứng đỏ đau đầu chi, rối loạn ngoại tháp và tiểu não, hội chứng thực bào máu gia đình, thải ghép tuyến ức thai nhi, mất điều hòa Friedreich, rối loạn động mạch ngoại vi chức năng, bệnh vô sinh ở nữ giới, bệnh xơ hóa, bệnh xơ hóa phổi, bệnh nhiễm nấm, hoại thư sinh hơi, bệnh loét dạ dày, viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận tiểu cầu, hội chứng Goodpasture, giảm năng tuyến giáp tự miễn có bướu giáp (bệnh Hashimoto), bệnh viêm khớp thống phong, thải ghép cơ quan hoặc mô bất kỳ, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, nhiễm khuẩn gram âm, nhiễm khuẩn gram dương, bệnh u hạt do sinh vật trong tế bào, bệnh nhiễm liên cầu khuẩn nhóm (group B streptococci: GBS), bệnh Grave, bệnh phổi liên quan đến haemosiderosis, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh Hallerrorden-Spatz, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh cảm mạo, thải ghép tim, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh tạo máu ác tính (bệnh bạch cầu và bệnh u limphô), bệnh thiếu máu tan huyết, hội chứng ure huyết tan huyết/ban xuất huyết do tan huyết khối giảm tiểu cầu, bệnh xuất huyết, ban xuất huyết Henoch-Schoenlein, bệnh viêm gan A, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, nhiễm virut HIV/bệnh thần kinh do HIV, bệnh Hodgkin, bệnh giảm năng tuyến cận giáp, chứng múa giật Huntington, rối loạn vận động tăng động, phản ứng quá mẫn, bệnh viêm phổi quá mẫn, bệnh tăng năng tuyến giáp, rối loạn vận động giảm động, đánh giá trục dưới đồi-tuyến yên-thượng thận, bệnh Addison tự phát, bệnh giảm bạch cầu tự phát, bệnh xơ hóa phổi tự phát, bệnh giảm lượng tiểu cầu tự phát, bệnh gan đặc ứng, bệnh teo cơ tủy trẻ em, bệnh nhiễm trùng, bệnh viêm động mạch chủ, bệnh viêm ruột, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin, bệnh viêm phổi mô kẽ, bệnh viêm mống mắt-thể mi/bệnh viêm màng mạch nho/bệnh viêm dây thần kinh thị giác, tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, đột quỵ do thiếu máu cục bộ, bệnh thiếu máu ác tính tuổi thanh niên, bệnh viêm đa khớp dạng thấp tuổi thanh niên, bệnh teo cơ tủy tuổi thanh niên, bệnh sacôm Kaposi, bệnh Kawasaki, thải ghép thận, bệnh viêm phổi do Legionella, bệnh Leishmania, bệnh phong, tổn thương hệ vỏ não-tủy sống, bệnh IgA hình dải, bệnh tăng lipit huyết, thải ghép gan, bệnh Lyme, phù bạch huyết, bệnh phổi thâm nhiễm

limphô bào, bệnh sốt rét, bệnh vô sinh tự phát ở nam giới hoặc NOS, chứng mô bào huyết ác tính, u melanin ác tính, bệnh viêm màng não, bệnh màng não cầu-huyết, bệnh viêm mạch thận vi mô, bệnh đau nửa đầu, rối loạn đa hệ ty lạp thể, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh phổi hỗn hợp liên quan đến bệnh mô liên kết, bệnh gama đơn dòng, bệnh đa u tủy, thoái hóa đa hệ (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager và Machado-Joseph), bệnh viêm não đau cơ/chứng suy nhược mạn tính, bệnh nhược cơ nặng, bệnh nhiễm *Mycobacterium avium intracellulare*, bệnh nhiễm vi khuẩn lao Mycobacterium tuberculosis, hội chứng loạn sản tủy, nhồi máu cơ tim, rối loạn thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh caxinom mũi hầu, bệnh phổi sơ sinh mạn tính, bệnh viêm thận, bệnh hư thận, hội chứng thận hư, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh teo cơ typ I do bệnh thần kinh, sốt có giảm bạch cầu trung tính, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, tắc động mạch chủ bụng và các nhánh của nó, rối loạn tắc động mạch, thải ghép tuyến cơ quan, bệnh viêm tinh hoàn/bệnh viêm mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn/phẫu thuật phục hồi ống dẫn tinh sau khi triệt sản, chứng phì đại cơ quan, thoái hóa xương khớp, bệnh loãng xương, bệnh suy buồng trứng, thải ghép tụy, bệnh ký sinh trùng, thải ghép tuyến cận giáp, bệnh Parkinson, bệnh viêm chậu hông, bệnh pemphigut thông thường, bệnh pemphigut tróc, bệnh dạng pemphigut, bệnh viêm mũi quanh năm, bệnh màng ngoài tim, bệnh vữa xơ động mạch ngoại vi, rối loạn mạch ngoại vi, bệnh viêm màng bụng, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm màng mạch nho do thể thủy tinh, bệnh viêm phổi do pneumocystis carinii, bệnh viêm phổi, hội chứng POEMS (bệnh đa thần kinh, chứng phì đại cơ quan, bệnh nội tiết, bệnh gama đơn dòng, và hội chứng biến đổi da), hội chứng sau truyền dịch, hội chứng sau bơm tim, hội chứng sau mở tim do nhồi máu cơ tim, bệnh phổi mô kẽ sau nhiễm trùng, bệnh suy buồng trứng sớm, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh viêm gan xơ cứng nguyên phát, bệnh phù niêm nguyên phát, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi nguyên phát, bệnh viêm đường mật xơ hóa nguyên phát, bệnh viêm mạch nguyên phát, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh vảy nến, bệnh vảy nến typ 1, bệnh vảy nến typ 2, bệnh khớp do bệnh vảy nến, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi do bệnh mô liên kết, biểu hiện viêm đa nốt động mạch ở phổi, bệnh phổi mô kẽ sau viêm, bệnh xơ hóa do tia xạ, xạ trị, hiện tượng và bệnh Raynaud, bệnh Refsum, nhịp tim nhanh QRS hẹp đều, bệnh

Reiter, bệnh thận NOS, bệnh tăng huyết áp do mạch thận, tổn thương do tái truyền dịch, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh sacoit, hội chứng Schmidt, bệnh xơ cứng bì, chứng múa giật ở người già, bệnh sa sút trí tuệ tuổi già thể Lewy, hội chứng sốc nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn, bệnh khớp huyết thanh âm tính, sốc, bệnh thiếu máu tế bào hình liềm, bệnh phổi liên quan đến bệnh Sjögren, hội chứng Sjörgren, thải ghép da cùng loài, hội chứng biến đổi da, thải ghép ruột non, bệnh tinh trùng tự miễn, bệnh đa xơ cứng (tất cả các phân typ), mất điều hòa tủy sống, thoái hóa tủy sống-tiểu não, bệnh khớp đốt sống, bệnh đơn phát, bệnh suy đa tuyến typ I đơn phát, bệnh suy đa tuyến typ II, bệnh Still, bệnh viêm cơ do liên cầu, bệnh đột quỵ, tổn thương cấu trúc tiểu não, bệnh viêm toàn não xơ hóa bán cấp, bệnh viêm mắt đồng cảm, chứng ngất, bệnh giang mai hệ tim mạch, phản vệ toàn thân, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, bệnh viêm đa khớp dạng thấp tuổi thanh niên khởi phát toàn thân, bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh phổi liên quan đến bệnh luput ban đỏ toàn thân, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh phổi mô kẽ liên quan đến bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh bạch cầu cấp dòng u bạch huyết tế bào T hoặc theo phân loại của FAB, bệnh Takayasu/bệnh viêm động mạch, chứng giãn mao mạch, bệnh trung gian bởi typ Th2 và Th1, bệnh viêm tắc mạch do huyết khối, bệnh giảm lượng tiểu cầu, bệnh viêm tuyến giáp, độc tính, hội chứng sốc nhiễm độc, cấy ghép, chấn thương/xuất huyết, bệnh viêm gan tự miễn typ-2 (bệnh viêm gan kháng thể kháng LKM), chứng kháng insulin typ B có gai đen, phản ứng quá mẫn typ III, phản ứng quá mẫn typ IV, bệnh khớp do viêm ruột kết mạn loét, bệnh viêm ruột kết mạn loét, cơ đau thắt ngực không ổn định, bệnh ure huyết, bệnh nhiễm khuẩn niệu, bệnh mày đay, bệnh viêm màng mạch nho, bệnh van tim, bệnh giãn tĩnh mạch, bệnh viêm mạch, bệnh phổi viêm mạch lan tỏa, bệnh tĩnh mạch, huyết khối tĩnh mạch, rung tâm thất, bệnh gan cấp bạch biến, bệnh nhiễm virut và nấm, bệnh viêm não do virut/bệnh viêm màng não vô khuẩn, hội chứng thực bào máu liên quan đến virut, bệnh u hạt Wegener, hội chứng Wernicke-Korsakoff, bệnh Wilson, thải ghép cơ quan hoặc mô khác loài bất kỳ, bệnh khớp liên quan đến Yersinia và Salmonella và bệnh tương tự.

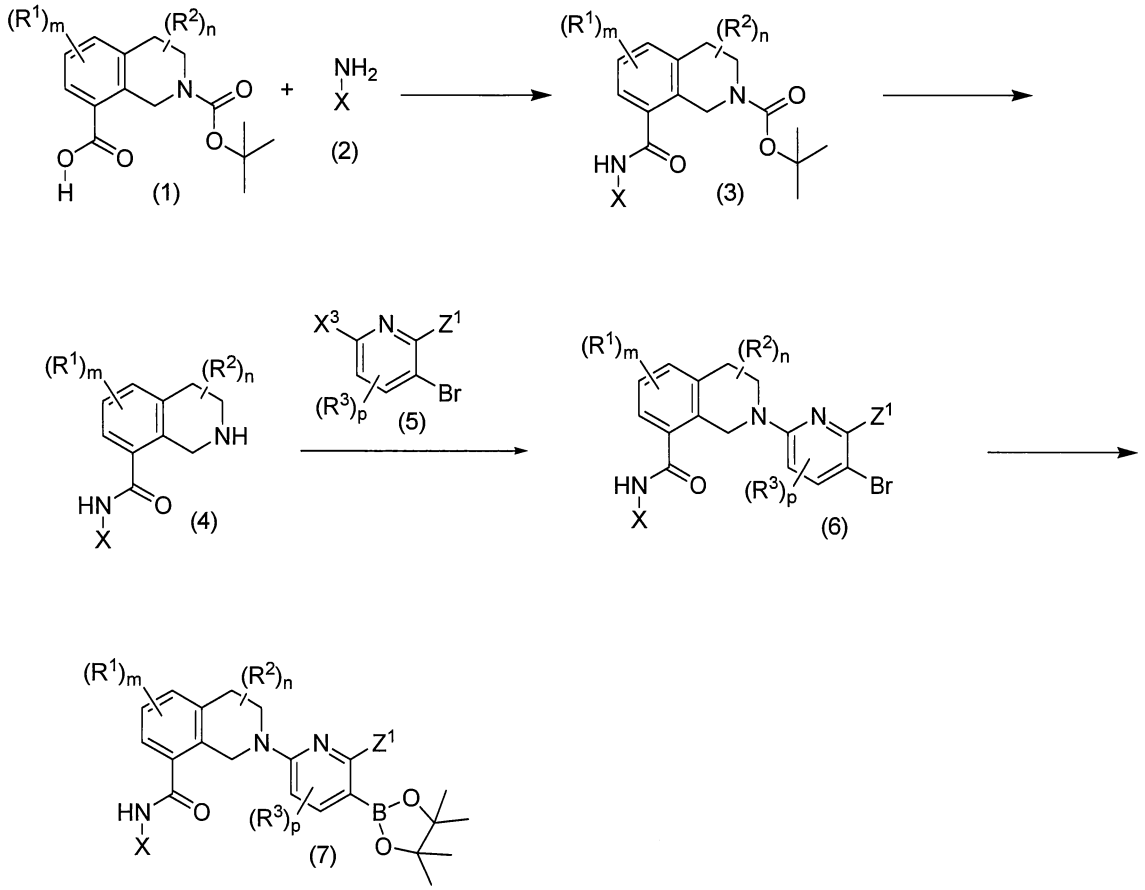
Sơ đồ và thử nghiệm

Các ký hiệu viết tắt sau đây có nghĩa đã chỉ ra. ADDP để chỉ 1,1'-(azodicacbonyl)dipiperidin; AD-hỗn hợp-β để chỉ hỗn hợp của $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, và K_2SO_4; 9-BBN để chỉ 9-borabixyclo(3,3,1)nonan; Boc để chỉ tert-butoxycacbonyl; $(DHQD)_2PHAL$ để chỉ hydroquinidin 1,4-phtalazindiyl dietyl ete; DBU để chỉ 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undex-7-en; DIBAL để chỉ diisobutylnhôm hydrua; DIEA để chỉ diisopropyletylamin; DMAP để chỉ N,N-dimetylaminopyridin; DMF để chỉ N,N-dimetylformamit; dmpe để chỉ 1,2-bis(dimetylphosphino)etan; DMSO để chỉ dimetylsulfoxit; dppb để chỉ 1,4-bis(diphenylphosphino)-butan; dppe để chỉ 1,2-bis(diphenylphosphino)etan; dppf để chỉ 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; dppm để chỉ 1,1-bis(diphenylphosphino)metan; EDAC·HCl để chỉ 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; Fmoc để chỉ florenylmetoxycacbonyl; HATU để chỉ O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N'N'N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; HMPA để chỉ hexametylphosphoramit; IPA để chỉ rượu isopropyl; MP-BH_3 để chỉ trietylamoni metylpolystyren xyanobo hydrua lỗ xốp lớn; TEA để chỉ trietylamin; TFA để chỉ axit trifloaxetic; THF để chỉ tetrahydrofuran; NCS để chỉ N-closucxinimit; NMM để chỉ N-metylmorpholin; NMP để chỉ N-metylpyrolidin; PPh_3 để chỉ triphenylphosphin.

Các sơ đồ sau nhằm thể hiện nội dung mô tả được cho là hữu ích và dễ hiểu nhất về quy trình và các khía cạnh dựa trên khái niệm của sáng chế. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình hóa tổng hợp, ví dụ về chúng được thể hiện ở đây. Cần hiểu rằng thứ tự các bước trong quy trình có thể thay đổi, chất phản ứng, dung môi và điều kiện phản ứng có thể được thay thế cho chất phản ứng, dung môi và điều kiện phản ứng được mô tả cụ thể, và các gốc dễ bị tấn công có thể được bảo vệ và loại nhóm bảo vệ, nếu cần.

Sơ đồ:

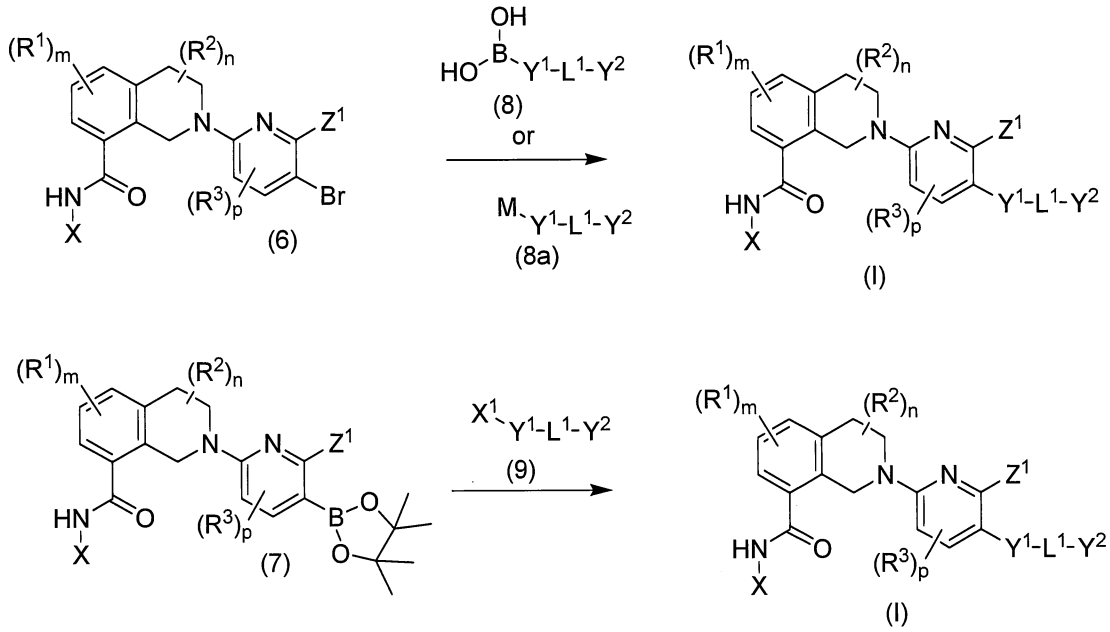
Sơ đồ 1



Như được thể hiện trên Sơ đồ 1, hợp chất có công thức (1), trong đó R^1, R^2, n, và m là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (2) trong đó X là như được mô tả ở đây, với sự có mặt của chất hoạt hóa carboxyl như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua, và chất xúc tác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4-dimetylaminopyridin, để tạo ra hợp chất có công thức (3). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, diclometan. Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (3) phản ứng với axit như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit clohydric trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan. Hợp chất có công thức (4) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (5), trong đó Z^1, R^3 và p là như được mô tả ở đây và X^3 là clo hoặc flo, với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (6). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylaxetamit. Hợp chất có công thức (7) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (6) phản ứng với 4,4,5,5-

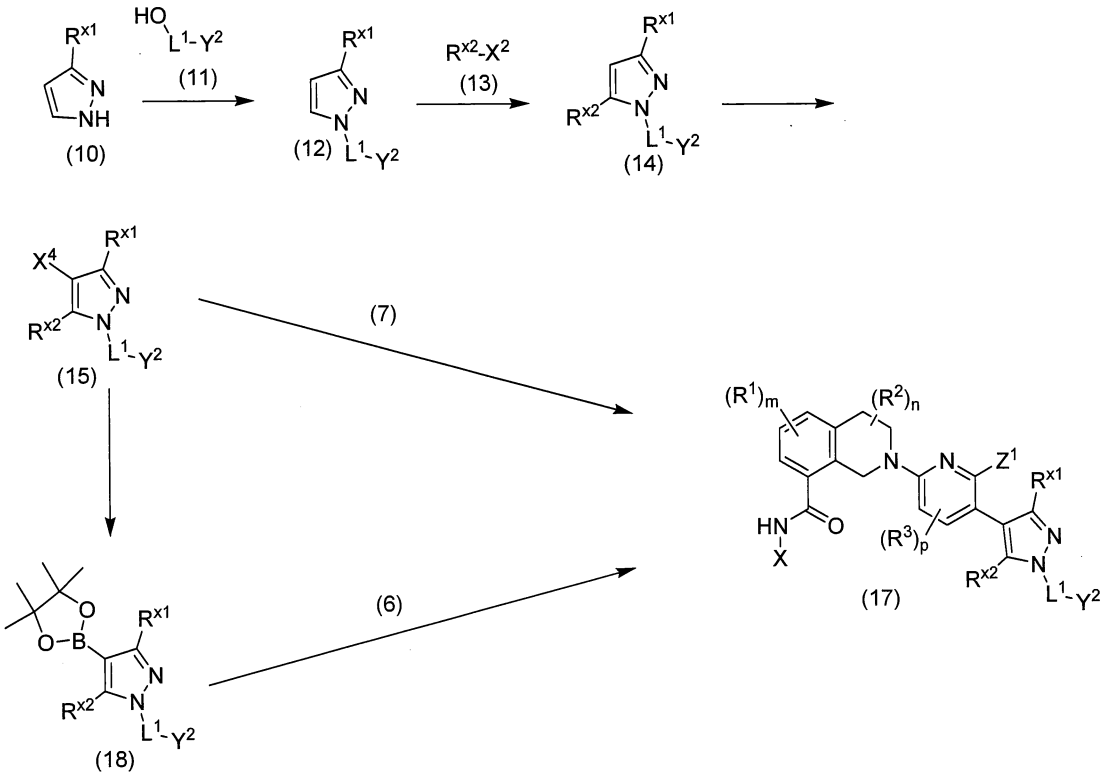
tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan trong tetrahydrofuran, với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, và chất xúc tác như, nhưng không chỉ giới hạn ở, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao và có bổ sung dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetonitril. Ngoài ra, phản ứng có thể được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng.

Sơ đồ 2



Sau khi điều chế như được mô tả trên Sơ đồ 1, hợp chất có công thức (6) có thể được cho phản ứng với axit boronic (hoặc boronat tương ứng) có công thức (8) hoặc hợp chất hữu cơ thiếc hoặc hữu cơ kẽm halogenua có công thức (8a) trong đó Y^1, L^1, và Y^2 là như được mô tả ở đây, và M là tributyl thiếc hoặc kẽm halogenua, trong điều kiện kết hợp Suzuki, Stille, hoặc Negishi mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (I). Theo cách khác, hợp chất có công thức (7), có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (6) như được mô tả trên Sơ đồ 1, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (9) trong đó X^1 là triflat hoặc halogenua, và Y^1, L^1, và Y^2 là như được mô tả ở đây, trong điều kiện kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (I).

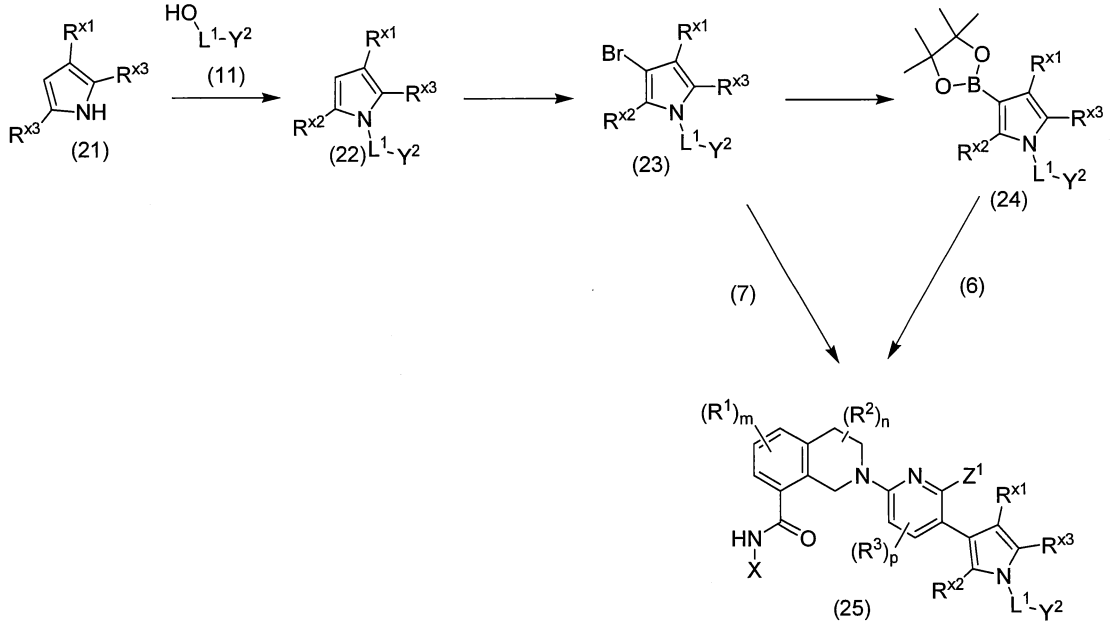
Sơ đồ 3



Như được thể hiện trên Sơ đồ 3, pyrazol có công thức (10), trong đó R^{x1} là hydro hoặc nhóm thế trên Y^1 là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với rượu có công thức (11), trong đó L^1 và Y^2 là như được mô tả ở đây, và xyanometylentributylphosphoran, để tạo ra hợp chất có công thức (12). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (14) có thể được điều chế bằng cách bổ sung hợp chất có công thức (13) trong đó R^{x2} là nhóm thế thích hợp như được mô tả ở đây đối với nhóm thế trên Y^1, và X^2 là halogenua, vào dung dịch được làm lạnh chứa hợp chất có công thức (12) được xử lý bằng n-butyllithi trong hexan. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (14) có thể được xử lý bằng N-bromosucxinimit hoặc N-iodosucxinimit để tạo ra hợp chất có công thức (15), trong đó X^4 là bromo hoặc iodo. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như N,N-dimetylformamit. Hợp chất có công thức (15) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (7) trong điều kiện kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (17), là hợp chất đại diện của hợp chất có công thức (I). Theo cách khác, hợp chất có công thức (15) có thể được cho phản

ứng với triisopropyl borat, với sự có mặt của n-butyllithi trong hexan, sau đó phản ứng với pinacol để tạo ra hợp chất có công thức (18). Việc bổ sung thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, toluen, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, hợp chất có công thức (15) có thể được xử lý bằng 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan với sự có mặt của hệ chất xúc tác paladi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bis(axetonitril)paladi diclorua và SPhos trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan để tạo ra hợp chất có công thức 18. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao. Hợp chất có công thức (18) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) trong điều kiện kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (17), là hợp chất đại diện của hợp chất có công thức (I).

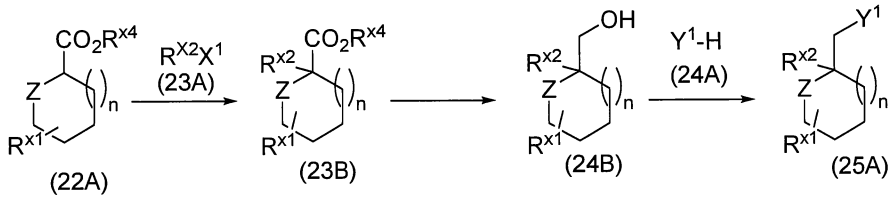
Sơ đồ 4



Pyrol có công thức (21) trong đó R^{x1}, R^{x2}, và R^{x3} là hydro hoặc là như được mô tả ở đây đối với nhóm thế trên Y^1, có thể được cho phản ứng với rượu có công thức (11), trong đó Y^2 và L^1 là như được mô tả ở đây, và xyanometylentributylphosphoran, để tạo ra hợp chất có công thức (22). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (22) có thể được xử lý bằng

N-bromosucxinimit để tạo ra hợp chất có công thức (23). Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi như N,N-dimetylformamit. Hợp chất có công thức (23) có thể được cho phản ứng với triisopropyl borat, với sự có mặt của n-butyllithi trong hexan, sau đó phản ứng với pinacol để tạo ra hợp chất có công thức (24). Việc bổ sung thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, toluen, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, hợp chất có công thức (23) có thể được xử lý bằng 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan với sự có mặt của hệ chất xúc tác paladi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bis(axetonitril)paladi diclorua và SPhos trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1,4-dioxan để tạo ra hợp chất có công thức (24). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao. Hợp chất có công thức (24) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (6) trong điều kiện kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (25), là hợp chất đại diện của hợp chất có công thức (I). Theo cách khác, hợp chất có công thức (23) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (7) trong điều kiện kết hợp Suzuki mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (25), là hợp chất đại diện của hợp chất có công thức (I).

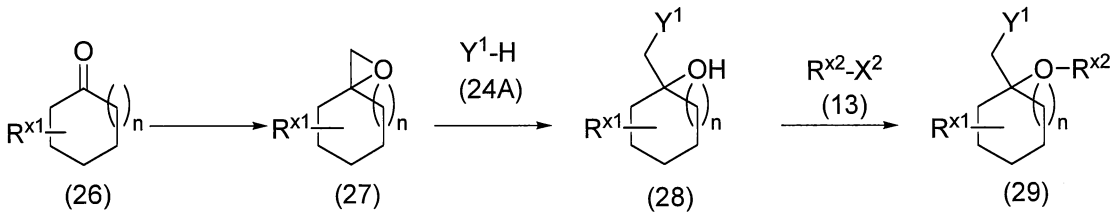
Sơ đồ 5



Hợp chất có công thức (22A), trong đó Z là O, N được thế hoặc không được thế, hoặc C được thế hoặc không được thế; R^{x1} là hydro hoặc là như được mô tả ở đây đối với các nhóm thế trên Y^2; R^{x4} là alkyl; và n bằng 0, 1, hoặc 2; có thể được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh chứa lithi diisopropylamit, sau đó bổ sung hợp chất có công thức (23A); trong đó R^{x2} là nhóm thế thích hợp như được mô tả ở đây đối với nhóm thế trên Y^1, và X^1 là halogenua; để tạo ra hợp chất có công thức (23B). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ thấp trước khi làm ấm tới

nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức (23B) có thể được cho phản ứng với $LiAlH_4$ để tạo ra hợp chất có công thức (24B). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dietyl ete. Hợp chất có công thức (25A) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (24B) phản ứng với hợp chất có công thức (24A) trong đó Y^1 là như được mô tả ở đây; và xyanometylentributylphosphoran. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, toluen. Hợp chất có công thức (25A) có thể được xử lý theo cách tương tự thành hợp chất có công thức (12) trên Sơ đồ 3 và hợp chất có công thức (22) trên Sơ đồ 4 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

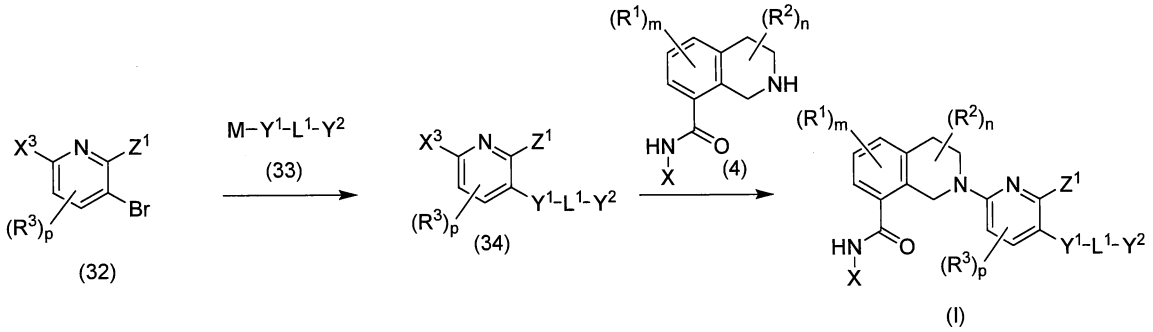
Sơ đồ 6



Như được thể hiện trên Sơ đồ 6, hợp chất có công thức (27), trong đó R^{x1} là hydro hoặc nhóm thế trên Y^1 như được mô tả ở đây, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (26) phản ứng với trimetylsulfoni iodua, với sự có mặt của kali tert-butoxit. Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi khan như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dimetylsulfoxit. Hợp chất có công thức (27) có thể được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất có công thức (24A) và bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (28). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylformamit, và có thể được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hợp chất có công thức (28) có thể được xử lý bằng natri hydrua, sau đó bổ sung hợp chất có công thức (13) để tạo ra hợp chất có công thức (29). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ môi trường trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran, và có thể cần sử dụng hexametylphosphoramit. Hợp chất có công thức (29) có thể được xử lý theo

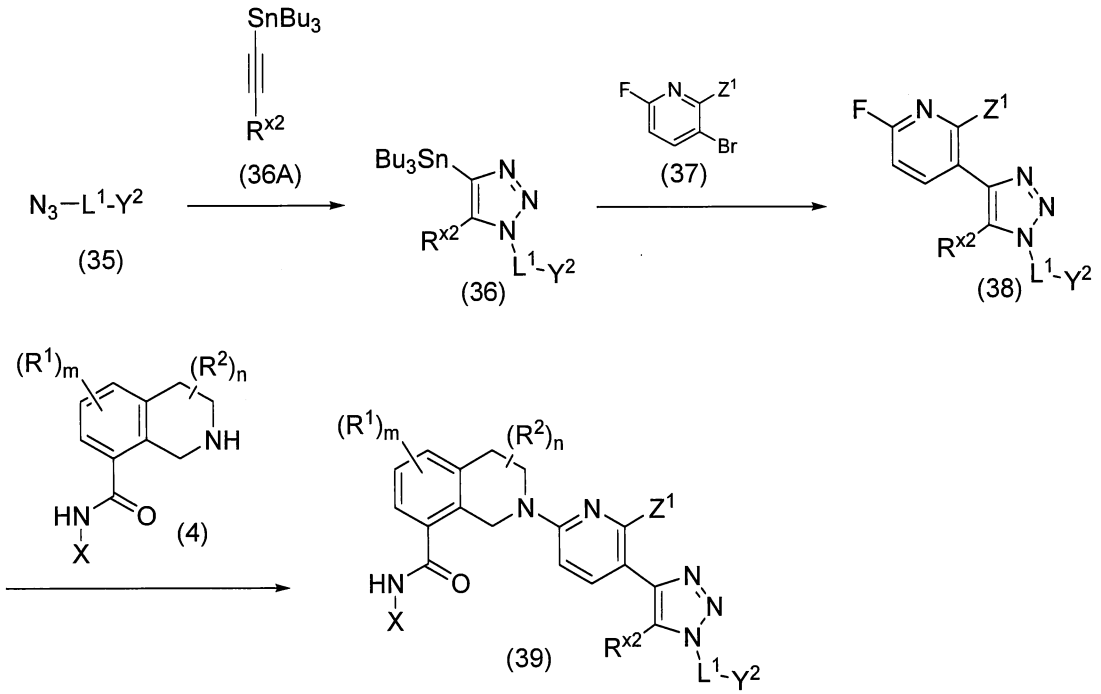
cách tương tự thành hợp chất có công thức (12) trên Sơ đồ 3 và hợp chất có công thức (22) trên Sơ đồ 4 để tạo ra hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 7



Hợp chất có công thức (33) trong đó M là axit boronic, boronat, hoặc tributyl thiếc gắn với Y^1 và Y^1, L^1, và Y^2 là như được mô tả ở đây, và X^3 là clo hoặc flo; có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (32) trong đó Z^1, R^3, và p là như được mô tả ở đây, trong điều kiện kết hợp Suzuki hoặc Stille mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (34). Hợp chất có công thức (34) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (4), với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (I). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylaxetamit.

Sơ đồ 8



Triazol có công thức (36) có thể được điều chế bằng cách cho azit có công thức (35), trong đó L^1 và Y^2 là như được mô tả ở đây, phản ứng với hợp chất có công thức (36A) trong đó R^{x2} là alkyl, trong điều kiện mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm trong tài liệu chuyên ngành. Hợp chất có công thức (37), trong đó Z^1 là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (36) trong điều kiện kết hợp Stille mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và dễ tìm thấy trong tài liệu chuyên ngành để tạo ra hợp chất có công thức (38). Hợp chất có công thức (4), trong đó R^1, R^2, X, m và n là như được mô tả ở đây, có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (38), với sự có mặt của bazơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, xesi cacbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (39), là hợp chất đại diện của hợp chất có công thức (I). Phản ứng này thường được thực hiện ở nhiệt độ cao trong dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, N,N-dimetylaxetamit.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra để mô tả theo cách dễ hiểu và hữu ích nhất các quy trình và các khía cạnh nhận thức của sáng chế. Các hợp chất làm ví dụ được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình phần mềm ACD/ChemSketch phiên bản 5.06 (05.06.2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch phiên bản 12.01 (13.05.2009), Advanced Chemistry

Development Inc., Toronto, Ontario), hoặc ChemDraw® phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Hợp chất trung dian được gọi tên bằng cách sử dụng chương trình phần mềm ChemDraw® phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Ví dụ 1

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 1A

Tert-butyl 8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat

Dung dịch chứa axit 2-(*tert*-butoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-carboxylic (6,8g) và benzo[*d*]thiazol-2-amin (5,52g) trong diclometan (80ml) được bổ sung 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (9,4g) và 4-dimetylaminopyridin (6g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (400ml), rửa bằng dung dịch HCl 5% trong nước, nước, và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4. Hỗn hợp này được lọc và nước lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1B

N-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit dihydroclorua

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 1A (8,5g) trong diclometan (80ml) được bổ sung dung dịch HCl 2N trong ete (80ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1C

Tert-butyl 3-bromo-6-clopicolinat

Tosyl clorua (7,7g) được bổ sung dung dịch chứa axit 2-clo-5-bromo picolinic (4g) và pyridin (9,2ml) trong t-butanol (33ml) ở nhiệt độ 0°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. $NaHCO_3$ (dung dịch bão hòa trong nước) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi hữu cơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1D

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-bromopicolinat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1C (0,736g), hợp chất thu được từ Ví dụ 1B (1,62g), và Cs_2CO_3 (4,1g) được khuấy trong 12ml N,N-dimetylaxetamit khan ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng đã nguội được pha loãng bằng etyl axetat và dung dịch axit xitric 10%. Pha hữu cơ được rửa ba lần bằng axit xitric, một lần bằng nước và nước muối, và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và cô để thu được chất thô, chất này được sắc ký trên silicagel bằng cách sử dụng 0-40% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (0,113g), 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,063g), tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (0,023g) và CsF (0,091g) trong 1,2-dimetoxyetan (2ml) và metanol (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút trong điều kiện gia nhiệt bằng lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 35% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 1F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 1E (100mg) trong diclometan (3ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký HPLC điều chế bằng cách sử dụng hệ Gilson rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong nước chứa 0,1% thể tích axit trifloaxetic. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và sấy khô nhiệt độ thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 2

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 2A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 2B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 2A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR

(500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34-7,50 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

Ví dụ 3

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 3A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 3B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 3A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,62-8,63 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,85-7,62 (m, 3H), 7,34-7,50 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 4

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 4A

1-(benzyloxy)-4-(bromometyl)benzen

Hỗn hợp của (4-(benzyloxy)phenyl)metanol (2,14g) và lithi bromua (1,0g) trong N,N-dimetylformamit (20ml) được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch này được bổ sung PBr_3 (1,0ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 5% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 4B

1-(4-(benzyloxy)benzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 4A (0,54g) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,377g) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được làm lạnh tới 0°C. Dung dịch này được bổ sung natri hydrua 60% (0,096g). Tiếp đó, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 25% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 4C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-(benzyloxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 4B thay cho 3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 4D

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 4C (0,05g) và 5% paladi trên cacbon (0,1g) trong etanol (5ml) được xử lý bằng bình cầu hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Chất rất được loại bỏ bằng cách lọc, và nước lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 4E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 4D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

Ví dụ 5

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 5A

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1-bromoetyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 5B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 5A thay cho 3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 5C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 5B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,79 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55-7,56 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,17-7,20 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 5,54 (q, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,79 (t, 2H), 2,93 (t, 2H).

Ví dụ 6

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 6A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-(benzyloxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 4C (0,30g) và (2-(clometoxy)etyl)trimetylsilan (0,094g) trong tetrahydrofuran (4ml) được xử lý bằng trietylamin (0,122g) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel rửa giải bằng 5% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 6B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 6A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 4D.

Ví dụ 6C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 6B (0,18g), 2-(dimetylamino)etanol (0,102g), và triphenylphosphin (0,299g) trong tetrahydrofuran (3ml) được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch này được bổ sung (E)-di-tert-butyl diazen-1,2-dicarboxylat (0,263g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel bằng cách sử dụng 5-50% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 6D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 6C (0,08g) trong diclometan (3ml) được xử lý bằng axit trifloaxetic (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký HPLC điều chế sử dụng hệ thống Gilson rửa giải bằng 20-80% axetonitril trong 0,1% nước. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và sấy khô nhiệt độ thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 9,55 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (d, Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,97-2,99 (m, 2H), 2,83 (s, 6H).

Ví dụ 7

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 7A

Metyl 2-(5-bromo-6-(tert-butoxycacbonyl)pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-carboxylat

Dung dịch chứa metyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat (1,00g), hợp chất thu được từ Ví dụ 1C (1,68g) và xesi cacbonat (2,56g) được khuấy cùng nhau trong N,N-dimetylaxetamit (10ml) ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và rửa bằng nước (2 x 25ml) và nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel sử dụng 1-30% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7B

Metyl 2-(5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(tert-butoxycacbonyl)pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 7A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1D trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 7C

Axit 2-(5-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(tert-butoxycacbonyl)pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 7B (0,565g) trong tetrahydrofuran (4ml) và metanol (2ml) được bổ sung dung dịch NaOH (1,292ml, 1M) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và bổ sung dung dịch HCl 1N trong nước (1,3ml) và pha loãng bằng nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien 0,5% đến 3% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7D

Tert-butyl 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(8-(5,6-diflobenzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 7C (0,086g), 5,6-diflobenzo[d]thiazol-2-amin (0,034g), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]-carbodiimit hydroclorua (0,048g) và 4-dimetylaminopyridin (0,041g) được kết hợp cùng nhau trong diclometan (1ml) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được nạp vào cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,25% đến 2,0% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 7E

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 7D (0,085g) trong diclometan (0,5ml) được bổ sung TFA (0,5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,98 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,47 - 7,19 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

Ví dụ 8

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(4-flophenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 8A

1-(4-flophenetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(2-bromoetyl)-4-flobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 8B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-flophenetyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 8A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 8C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(4-flophenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 8B (0,040g) trong diclometan (1ml) được bổ sung TFA (1ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan trong diclometan và đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 5% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 13,04 (s, 1H), 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (t, 2H), 7,54 - 7,32 (m, 5H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 9

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 9A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-bromopicolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 1D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 6A.

Ví dụ 9B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và hợp chất thu được từ Ví dụ 9A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1D trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 9C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 9B (0,178g), 1-(bromometyl)-3-clobenzen (0,080g) và xesi cacbonat (0,170g) được khuấy cùng nhau trong N,N-dimetylformamit (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (25ml) và rửa bằng nước (20ml), nước muối (20ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (1ml) và xử lý bằng TFA (1ml) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô, hòa tan trong diclometan và đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 4% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,53 - 7,28 (m, 7H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 10

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 10A

Tert-butyl 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(8-(6-flobenzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 7D bằng cách thay 5,6-diflobenzo[d]thiazol-2-amin bằng 6-flobenzo[d}thiazol-2-amin.

Ví dụ 10B

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 7E bằng cách thay hợp chất thu được từ Ví dụ 7D bằng hợp chất thu được từ Ví dụ 10A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,32 (m, 9H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 11

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 11A

Tert-butyl 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(8-(6-metoxybenzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 7D bằng cách thay 5,6-diflobenzo[d]thiazol-2-amin bằng 6-metoxybenzo[d]thiazol-2-amin.

Ví dụ 11B

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 7E bằng cách thay hợp chất thu được từ Ví dụ 7D bằng hợp chất thu được từ Ví dụ 11A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 8H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,85 (m, 5 H), 2,99 (t, 2H).

Ví dụ 12

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 12A

1-benzyl-3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và benzyl bromua thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 12B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 12A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 12C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 12B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Ví dụ 13

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 13A

1-(3-metylbenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-metylbenzyl bromua thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 13B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 13A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 13C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 13B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 760-7,83 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,02-7,10 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,94(s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,27 (s, 3H).

Ví dụ 14

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 14A

1-(3-metoxybenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-metoxylbenzyl bromua thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 14B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 14A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 14C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 14B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,94(s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 15

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 15A

1-(4-clobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-4-clobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 15B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (0,205g), hợp chất thu được từ Ví dụ 15A (0,165g), xesi florua (0,197g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,030g) được khuấy cùng nhau trong 1,2-dimetoxyetan (1ml) và metanol (0,5ml) và gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator ở nhiệt độ 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô, đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 2,5% metanol/diclometan để thu được este tương

ứng, este này được hòa tan trong diclometan (1ml) và xử lý bằng TFA (1ml). Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được cô, đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,5% đến 2,5% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 6H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 16

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 16A

1-(benzyloxy)-3-(bromometyl)benzen

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-(benzyloxy)phenyl)metanol thay cho (4-(benzyloxy)phenyl)metanol trong Ví dụ 4A.

Ví dụ 16B

1-(3-(benzyloxy)benzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 16A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 16C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-(benzyloxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 16B thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 16D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 16C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32-7,51 (m, 9H), 7,06 (d, 2H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), ,4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 17

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 16D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 4D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,62-6,67 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 18

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 18A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-(benzyloxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 16C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 6A.

Ví dụ 18B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 18A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 4D.

Ví dụ 18C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 18B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6B trong Ví dụ 6C.

Ví dụ 18D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 18C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6C trong Ví dụ 6D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 762 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 3H), 6,85 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,25-4,28 (m, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (s, 6H).

Ví dụ 19

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 19A

1-benzyl-3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và benzyl bromua thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 19B

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 19A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 19C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 19B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 762 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,21-7,38 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ví dụ 20

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 20A

1-benzyl-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế dưới dạng chất đồng phân vùng thứ yếu bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Ví dụ 19A.

Ví dụ 20B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 20A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 20C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 20B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 5H), 7,25-7,28 (m. 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ví dụ 21

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 21A

Tert-butyl 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(8-(7-clobenzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 7D bằng cách thay 5,6-diflobenzo[d]thiazol-2-amin bằng 4-clobenzo[d}thiazol-2-amin.

Ví dụ 21B

Axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 7E bằng cách thay hợp chất thu được từ Ví dụ 7D bằng hợp chất thu được từ Ví dụ 21A. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 13,07 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37 (m, 8H), 6,96 (d, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 22

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 22A

2-(pyrolidin-1-yl)-6-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(bromometyl)-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 22B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (0,100g), hợp chất thu được từ Ví dụ 22A (0,094g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (10,22mg) và xesi cacbonat (0,173g) được khuấy cùng nhau trong N,N-dimetylformamit (0,6ml), dioxan (0,4ml), và nước (0,2ml) và hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (25ml) và rửa bằng nước (25ml) và nước muối (25ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel rửa giải bằng metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 22C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 22B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 – 7,32 (m, 7H), 6,95 (, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,40 (tt, 4H), 3,00 (t, 2H), 1,94 (t, 4H).

Ví dụ 23

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 23A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-phenyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 23B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 23B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79-7,83 (m, 5H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,53 (m, 5H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

Ví dụ 24

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 24A

3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-(bromometyl)benzonitril thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 24B

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 24A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 24C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 24B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm12,98 (d, 2H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 – 7,68 (m, 4H), 7,65 – 7,53 (m, 4H), 7,51 – 7,31 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 25

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 25A

1-(2-clobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-2-clobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 25B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 25A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 25C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 25B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,52 – 7,27 (m, 7H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 26

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 26A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)pyridin thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 26B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 26A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61-7,62 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 27

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 27A

1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng benzyl bromua thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-3-cacbonitril thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 27B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 27A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 27C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 27B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 7H), 7,05 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,92 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

Ví dụ 28

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 28A

1-(naphtalen-2-ylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(bromometyl)naphtalen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 28B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 28A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 28C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 28B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,83 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,36 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 29

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 29A

3-metyl-5-(3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 5-(3-(bromometyl)phenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 29B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 29A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 29C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 29B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (m, 2H), 8,08 - 7,97 (m, 4H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,51 - 7,31 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ví dụ 30

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 30A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (1,2g), dung dịch 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan 1,0M trong tetrahydrofuran (4,24ml), trietylamin (0,92ml), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,087g) trong CH_3CN (15ml) được gia nhiệt ở 100°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 30 phút. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 30B

Etyl 1-benzyl-4-bromo-5-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1-bromometyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A và metyl 4-bromo-5-

metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 30C

(1-benzyl-4-bromo-5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 30B (0,281g) trong tetrahydrofuran (10ml) được xử lý bằng dung dịch $LiAlH_4$ 1,0M trong tetrahydrofuran (1,0ml) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch HCl 1,0N trong nước. Sau đó, hỗn hợp này được phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được chiết hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 30D

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 30A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và hợp chất thu được từ Ví dụ 30C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1D trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 30E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 30D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^1H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 7H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 1,97 (s, 3H).

Ví dụ 31

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 31A

1-(benzyloxy)-2-(bromometyl)benzen

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (2-(benzyloxy)-phenyl)metanol thay cho (4-(benzyloxy)phenyl)metanol trong Ví dụ 4A.

Ví dụ 31B

1-(2-(benzyloxy)benzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 31A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 31C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(benzyloxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 31B thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 31D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 31C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79-7,80 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,25-7,38 (m, 6H),

7,09 (d, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,89-9,94 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 2,98 (t, 2H).

Ví dụ 32

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic và

axit 6-(8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-metyl-1-((6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 32A

2-((5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin và 2-((3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin

Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất 2-(bromometyl)-6-(pyrolidin-1-yl)pyridin thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 4B. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân vùng của pyrazol theo tỷ lệ 2:1, và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 32B

Tert-butyl 6-(8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(5-metyl-1-((6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl) pyridin-2-carboxylat và tert-butyl 6-(8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-metyl-1-((6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl) pyridin-2-carboxylat

Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 32A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B. Các

hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân vùng của pyrazol theo tỷ lệ 2:1.

Ví dụ 32C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic và

axit 6-(8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-metyl-1-((6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Các hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 32B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. Các hợp chất nêu ở đề mục này được tách ra dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân vùng của pyrazol theo tỷ lệ 2:1. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 7H), 6,97 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

Pyrazol dạng đồng phân: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 – 7,29 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

Ví dụ 33

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 33A

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-3-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 30A thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-

pyrazol và hợp chất thu được từ Ví dụ 30B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1D trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 33B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 33A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,01-4,06 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,05 (t, 3H).

Ví dụ 34

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 34A

N,N-dimetyl-3-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)anilin

Dung dịch chứa (3-(dimetylamino)phenyl)metanol (0,100g), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,167g) và xyanometylen-tributylphosphoran (0,208g) được bổ sung và khuấy cùng nhau trong toluen (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được nạp thẳng vào cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 5% đến 35% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 34B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-(dimetylamino)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 34A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 34C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 34B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,53 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,87 (s, 6H).

Ví dụ 35

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-carboxy-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 33B (0,05g) trong dioxan (2ml) và metanol (0,5ml) được xử lý bằng dung dịch NaOH 2,0N trong nước (1ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký HPLC điều chế đảo pha bằng cách sử dụng hệ thống Gilson. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và sấy khô nhiệt độ thấp để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,87 (t, 2H) 3,03 (t, 2H), 1,98 (s, 3H).

Ví dụ 36

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 31D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 4D. ^{1}H

NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 761 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,82-6,64 (m, 1H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

Ví dụ 37

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 37A

1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2,3-dihydro-1H-inden-1-ol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 37B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 37A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 37C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 37B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 4H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H),

5,95 – 5,82 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 3,06 – 2,84 (m, 3H), 2,68 – 2,54 (m, 1H), 2,40 (m 1H).

Ví dụ 38

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 38A

1-phenetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-phenyletanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 38B

Tert-butyl6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 38A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 38C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 38B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 39

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 39A

1-(croman-4-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng croman-4-ol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 39B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(croman-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 39A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 39C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 39B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 2H), 8,08 – 7,99 (m, 1H), 7,80 (t, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 3H), 5,65 (t, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,38 – 4,15 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,41 – 2,18 (m, 2H).

Ví dụ 40

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 40A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(benzyloxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 31C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 6A.

Ví dụ 40B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 40A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 4D.

Ví dụ 40C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 40B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6B trong Ví dụ 6C.

Ví dụ 40D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 40C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6C trong Ví dụ 6D. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 761-7,63 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,35-4,36 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (s, 6H).

Ví dụ 41

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 41A

1-(2-flobenzyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 2-flobenzyl bromua thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 41B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 41A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 41C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 41B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,88-6,93 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88-3,91 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,12 (s, 3H).

Ví dụ 42

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 42A

1-(xyclohexylmetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (bromometyl)xyclohexan thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 42B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 42A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 42C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 42B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 3H), 1,51 (d, 2H), 1,26 - 1,02 (m, 3H), 0,92 (m, 2H).

Ví dụ 43

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 43A

1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và (bromometyl)xyclohexan thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 43B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 43A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 43C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 43B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (s, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,53 (d, 2H), 1,26 - 1,05 (m, 3H), 0,98 (t, 2H).

Ví dụ 44

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Dung dịch chứa N,N-Dimetylpropan-1,3-diamin (50mg) và hợp chất thu được từ Ví dụ 45B (90mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được xử lý bằng trietylamin (0,1ml) ở nhiệt độ 70°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần cặn thô được hòa tan trong hỗn hợp của diclometan (5ml) và TFA (5ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 12 giờ và cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký đảo pha, rửa giải bằng gradien 40% - 80% axetonitril trong 0,1% TFA nước trong 40 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 13,08 (s, 1H), 12,85 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 7,44 (m,

1H), 7,36 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,76 (d, 6H), 1,86 - 1,98 (m, 2H).

Ví dụ 45

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 45A

1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-(bromometyl)-1-flo-2-nitrobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 45B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 45A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 45C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 45B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 - 7,73 (m, 2H), 7,54 - 7,64 (m, 3H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 46

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 46A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 40B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6B và 2-morpholinoetanol thay cho 2-(dimetylamino)etanol trong Ví dụ 6C.

Ví dụ 46B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 46A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,38-4,40 (m, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 47

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 47A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(3-(dimetylamino)propoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 40B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6B và 3-(dimetylamino)propan-1-ol thay cho 2-(dimetylamino)etanol trong Ví dụ 6C.

Ví dụ 47B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 47A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,09-2,14 (m, 2H).

Ví dụ 48

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 48A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 40B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6B và pyridin-4-ylmetanol thay cho 2-(dimetylamino)etanol trong Ví dụ 6C.

Ví dụ 48B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 48A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H).

Ví dụ 49

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 49A

1-(2-(benzyloxy)benzyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và hợp chất thu được từ Ví dụ 31A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B. Hợp chất mong muốn được tách ra bằng phương pháp sắc ký HPLC điều chế sử dụng hệ thống Gilson.

Ví dụ 49B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(benzyloxy)benzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 49A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 49C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(benzyloxy)benzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 49B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 6A.

Ví dụ 49D

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-hydroxybenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 49C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4C trong Ví dụ 4D.

Ví dụ 49E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-yl((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)carbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(2-(dimetylamino)etoxy)benzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 49D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 6B trong Ví dụ 6C.

Ví dụ 49F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 49E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,07 (d, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,36-4,39 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,58 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,93 (d, 6H), 2,09 (s, 3H).

Ví dụ 50

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 50A

1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 50B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 50A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 50C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 50B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,83 (dt, 4H), 3,24 (td, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,01 (ddd, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 2H), 1,22 (dd, 2H).

Ví dụ 51

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 51A

1-(2-bromobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-bromo-2-(bromometyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 51B

N,N-dimetyl-3-(2-((4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenyl)prop-2-yn-1-amin

Hợp chất thu được từ Ví dụ 51A (0,11g), N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin (0,1g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,05g), đồng (I) iodua (0,01g) và trietylamin (0,3ml) được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit (2ml) trong ống dung tích 5ml dùng trong lò vi sóng. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong thiết bị phản ứng vi sóng (Biotage, Iniator) trong 30 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,05g) lại được bổ sung, và hỗn hợp này được gia nhiệt trong thiết bị phản ứng vi sóng (Biotage, Iniator) ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Sản phẩm thô được lọc và tinh chế bằng phương pháp sắc ký HPLC điều chế (Gilson, C18, Phenomenex®, cột 250x21,2mm) và được rửa giải bằng 30-100% CH_3CN/nước chứa 0,1% TFA để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 51C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(3-(dimetylamino)prop-1-ynyl)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 51B thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 51D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 51C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,41 (m, 7H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,89 (s, 6H).

Ví dụ 52

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 52A

1-(2,3-diflobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-2,3-diflobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 52B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 52A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 52C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 52B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,42 (d,

1H), 7,36 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 53

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 53A

1-(3,5-diflobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-3,5-diflobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 53B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 53A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 53C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 53B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 54

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 54A

1-(2,5-diflobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-2,5-diflobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 54B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 54A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 54C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 54B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 55

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 55A

1-(2,6-diflobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-2,6-diflobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 55B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 55A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 55C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 55B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (500 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 56

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 56A

1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 56B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 56A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 56C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 56B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 1H), 1,21 (d, 1H).

Ví dụ 57

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 57A

1-(2-nitrobenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-2-nitrobenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 57B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 57A thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 57C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 57B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,47 (m, 8H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 58

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 58A

1-Biphenyl-3-ylmetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-(bromometyl)biphenyl thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 58B

Tert-butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất thu được từ Ví dụ 58A (76mg) và hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (100mg) được bổ sung vào 1,4-dioxan (1,5ml). Dung dịch natri cacbonat 2M trong nước (0,265ml) được bổ sung vào. Dung dịch này được loại khí và thổi nitơ ba lần. Sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (14mg) được bổ sung vào. Dung dịch này được loại khí và thổi nitơ và tiếp đó, gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Dung dịch này được làm nguội, bổ sung vào nước, chiết bằng 50% etyl axetat trong hexan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng 30-50% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 58C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 58B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,84 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,66-7,53 (m, 6H), 7,51-7,32 (m, 8H), 7,23 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 59

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 59A

1-neopentyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2,2-dimetylpropan-1-ol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 59B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-neopentyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 59A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 59C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 59B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d$_6$) δ ppm 13,08 - 12,70 (m, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H),

7,45 - 7,31 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 0,89 (s, 9H).

Ví dụ 60

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 60A

1-(2-xyclohexyletyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (2-bromoetyl)xyclohexan thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 60B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 60A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 60C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 60B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,87 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,66 (m, 7H), 1,15 (m, 4H), 0,90 (m, 2H).

Ví dụ 61

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 61A

1-[3-(triflometyl)benzyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-3-(triflometyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 61B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 61A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 61C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 61B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ 12,85 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 62

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 62A

1-Biphenyl-2-ylmetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-(bromometyl)biphenyl thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 62B

Tert-butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 62A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 58A trong Ví dụ 58B.

Ví dụ 62C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 62B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68-7,65 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50-7,31 (m, 11H), 7,26 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 63

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 63A

1-(xyclopentylmetyl)-1H-pyrazol

Bình phản ứng được nạp pyrazol (380mg), (bromometyl)xyclopentan (968mg), tetrabutylamoni bromua (18mg), dung dịch NaOH 50% trong nước (0,6ml) và toluen (1,5ml) và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 110°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa toluen (3x 10ml) và H_2O (10ml). Các phần chiết được làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63B

1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 63A (727mg) trong tetrahydrofuran (10ml) được làm lạnh tới -45°C. n-Butyllithi (dung dịch 2,3 M trong hexan, 2,52ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ, trong thời gian này nhiệt độ tăng tới -20°C. Iodometan (0,368ml) được bổ sung nhỏ giọt trong 3 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -15°C. Nước (25ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 25ml). Các phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63C

4-bromo-1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 63B (570mg) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5ml) và N-bromosucxinimit (649mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10% trong nước (10ml) và nước (20ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 x 25ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel (gradien từ 0 đến 10% etyl axetat-hexan trong 25 phút) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63D

1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất thu được từ Ví dụ 63C (220mg), bis(pinacolato)dibo (276mg) và kali axetat (240mg) được kết hợp trong N,N-dimetylformamit (3ml) và hỗn hợp này được loại khí bằng N_2. [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi(II) (44mg) được bổ sung vào, bình phản ứng được bịt kín, và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 90°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa H_2O (15ml) và etyl axetat, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Các phần chiết được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô, và phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký

nhanh (gradien từ 0 đến 10% etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 63D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 63F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 63E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,70 - 12,88 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 3H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t , 2H), 2,28 - 2,38 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,42 - 1,66 (m, 6H), 1,20 - 1,32 (m, 2H).

Ví dụ 64

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 64A

3-[4-(4,4,5,5-Tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-ylmetyl]-benzaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-(bromometyl)benzaldehyt thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 64B

Tert-butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 64A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 58A trong Ví dụ 58B.

Ví dụ 64C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 64B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,63-7,54 (m, 3H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 65

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 65A

Etyl 2-(2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)axetat

Dung dịch chứa etyl 3-oxo-3-phenylpropanoat (23,74g) trong toluen, etylenglycol (23,04g), và axit p-toluensulfonic (200mg) trong toluen (300ml) được khuấy hồi lưu có bẫy Dean-Stark trong 15 giờ. Hỗn hợp đã nguội được rót vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (100ml) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 65B

2-(2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)axetaldehyt

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 65A (2,36g) trong toluen (30ml) được bổ sung diisobutylnhôm hydrua (1,5M trong toluen, 8ml) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua đất tảo silic. Nước lọc được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 65C

Tert-butyl 1-benzyl-2-(2-(2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)etyl)hydrazincarboxylat

Dung dịch chứa tert-butyl 1-benzylhydrazincarboxylat (2,3g, được điều chế theo tài liệu: "*Eur. J. Org. Chem.* 2010, 3815-3822") và hợp chất thu được từ Ví dụ 65B (2g) trong diclometan (30ml) được bổ sung natri triaxetoxybo hydrua (3,3g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng dung dịch NaOH, nước, và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm mong muốn.

Ví dụ 65D

Tert-butyl 1-benzyl-2-(3-oxo-3-phenylpropyl)hydrazincarboxylat

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 65C (3,86g) trong axeton (5ml) và nước (5ml) được bổ sung pyridini p-toluensulfonat (120mg). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 65E

1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 65D (3,1g) trong diclometan (10ml) được bổ sung TFA (10ml) và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (300ml)

và rửa bằng dung dịch NaOH 2N trong nước, nước và nước muối. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô, và phần cặn được hòa tan trong dicloetan (30ml) và MnO_2 (2,5g) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 65F

1-benzyl-4-iodo-5-phenyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 65E (270mg) trong N,N-dimetylformamit (5ml) được bổ sung *N*-iodosucxinimit (259mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng dung dịch natri bisulfit trong nước, nước, và nước muối. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 65G

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 30A (200mg) và hợp chất thu được từ Ví dụ 65F (118mg) trong dioxan (9ml) được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (19mg) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3ml). Hỗn hợp này được thổi argon và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong diclometan để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được hòa tan trong diclometan (3ml) và TFA (3ml) và khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng 5% metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (dd, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 8H), 7,14 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,11 (t, 2H).

Ví dụ 66

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 66A

1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol và 1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 66B

5-metyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 66A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 66C

4-iodo-5-metyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 66B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 65E trong Ví dụ 65F.

Ví dụ 66D

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(5-metyl-1-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 30A (0,220g), hợp chất thu được từ Ví dụ 66C (0,100g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,019g) được bổ sung dioxan (3ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitơ, tiếp đó gia nhiệt tới 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được phân bố giữa etyl axetat (75ml) và nước (75ml) và lọc để loại bỏ chất rắn. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng gradien 0,5% đến 3,0% metanol/diclometan, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 66E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 66D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,96 (d, 2H), 3,93 (ddd, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,59 (dd, 1H), 3,46 - 3,29 (m, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,81 - 1,52 (m, 2H), 1,45 (ddd, 1H), 1,37 - 1,17 (m, 2H).

Ví dụ 67

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-phenylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 67A

(1-phenylxyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa axit 1-phenylxyclohexancarboxylic (1,32g) trong tetrahydrofuran (30ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung từ từ dung dịch $LiAlH_4$ 2M trong tetrahydrofuran (6,46ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và làm lạnh tới 0°C. Nước đá-nước được bổ sung vào để làm ngừng phản ứng. Hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch NaOH 1N trong nước và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 67B

1-((1-phenylxyclohexyl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 67A thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 67C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((1-phenylxyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 67B thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 67D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-phenylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 67C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,85 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 4H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,14 - 7,24 (m, 3H), 6,87 - 6,94 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,85 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,13 (s, 2H), 1,51 - 1,65 (m, 4H), 1,42 (s, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 3H).

Ví dụ 68

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 68A

Tert butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất thu được từ Ví dụ 64B (100mg) được hòa tan trong diclometan (1ml). Dimetylamin (dung dịch 2M, 0,373ml) được bổ sung vào, và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Natri triaxetoxybo hydrua (38mg) được bổ sung vào, và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau thời gian này, dimetylamin (dung dịch 2M, 0,373ml) và natri triaxetoxybo hydrua (38mg) lại được bổ sung vào, và dung dịch này được khuấy

trong 16 giờ nữa. Chất thô được tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng 20% metanol (diclometan).

Ví dụ 68B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 68A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E để tách hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối mono của axit trifloaxetic. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,84 (bs, 1H), 9,57 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 8H),6,95 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

Ví dụ 69

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 69A

1-(3-metansulfonyl-benzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-3-(metylsulfonyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 69B

Tert-butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 69A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 58A trong Ví dụ 58B.

Ví dụ 69C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 69B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,56-7,37 (m, 4H), 6,96 (d, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 70

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 70A

2-(5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)isoindoline-1,3-dion

5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-amin (5g) được tạo huyền phù đặc trong dioxan (80ml) và N,N-dimetylformamit (80ml), tiếp đó anhydrit phtalic (6g) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và cô. Chất thô được nghiền với isopropyl ete/etanol 1/1 (30ml) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 70B

2-(1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)isoindoline-1,3-dion

Hợp chất thu được từ Ví dụ 70A (4,5g) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (77ml), tiếp đó (bromometyl)xyclohexan (4,0g) được bổ sung vào, sau đó bổ sung 95% natri hydrua (0,6g). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và các lớp nước kết hợp được chiết lại bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4. Chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel sử dụng 0-4%

etyl axetat trong diclometan để thu được hỗn hợp của hợp chất nêu ở đề mục này và chất đồng phân 3-xyclopropyl.

Ví dụ 70C

1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-3-amin

Hợp chất thu được từ Ví dụ 70B (1,4g) được hòa tan trong etanol (70ml) tiếp đó hydrazin hydrat (1,1ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu trong 40 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội và lọc, và nước lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Hợp chất nêu ở đề mục này được tách bằng cách sắc ký cột trên silicagel sử dụng 0,5-2,0% metanol trong diclometan.

Ví dụ 70D

1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol

Hợp chất thu được từ Ví dụ 70C (415mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (12ml), tiếp đó isoamyl nitrit (774mg) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 60°C qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, cô, và tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel sử dụng hexan/etyl axetat theo tỷ lệ 85/15.

Ví dụ 70E

4-bromo-1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 70D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 70F

1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 70E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 84C trong Ví dụ 84D, chỉ khác là sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel sử dụng 5-12% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 70G

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 70F thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 70H

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 70G thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 1,60-1,69 (m, 7H), 1,16 (m, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,25 (m, 2H).

Ví dụ 71

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 71A

1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-3,5-di-tert-butylbenzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 71B

Tert-butyl 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 71A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 71C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 71B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,24 (s, 18H).

Ví dụ 72

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 72A

4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrazol-1-ylmetyl]-benzensulfonyl}-morpholin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-(bromometyl)-2-(phenylsulfonylmetyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 72B

Tert-butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 72A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 58A trong Ví dụ 58B.

Ví dụ 72C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 72B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,84 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,65-7,52 (m, 5H), 7,51-7,32 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,00 (t, 2H).

Ví dụ 73

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 73A

(4,4-difloxyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa etyl 4,4-difloxyclohexancarboxylat (1,000g) trong dietyl ete (5ml) được bổ sung lithi nhôm hydrua (1,0M trong tetrahydrofuran) (6,24ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 0°C và bổ sung nước (0,24ml). dung dịch NaOH 15% trong nước (0,24ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung thêm nước (0,72ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, và magie sulfat được bổ sung vào. Hỗn hợp này được lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 73B

1-((4,4-difloxyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 73A thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol và 1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 73C

4-bromo-1-((4,4-difloxyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 73B (0,795g) trong tetrahydrofuran (15ml) được làm lạnh tới -40°C. n-BuLi (dung dịch 1,6M trong hexan, 2,98ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, tiếp đó CH_3I (0,298ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới 0°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (25ml) và rửa bằng nước (25ml) và nước muối (25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Phần cặn được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (10ml) và N-bromosucxinimit (0,777g) được bổ sung vào. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (75ml), rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien hexan/etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 73D

1-((4,4-difloxyclohexyl)metyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 73C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 84C trong Ví dụ 84D.

Ví dụ 73E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((4,4-difloxyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 73D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 73F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 73E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d,

1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (ddd, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,09 - 3,81 (m, 4H), 3,02 (d, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (m, 7H), 1,25 (d, 2H).

Ví dụ 74

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 74A

(1-(triflometyl)xyclohexyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng axit 1-triflometylxyclohexancarboxylic thay cho axit 1-phenylxyclohexancarboxylic trong Ví dụ 67A.

Ví dụ 74B

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-((1-(triflometyl)xyclohexyl)-metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 74A thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 74C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((1-(triflometyl)xyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 74B thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 74D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 74C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,87 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,57 - 7,63 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,46 - 1,73 (m, 9H), 1,17 - 1,32 (m, 1H).

Ví dụ 75

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(diphenylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 75A

1-benzhydryl-4-bromo-1H-pyrazol

Dung dịch chứa 4-bromo-1H-pyrazol (0,294g), (bromometylen)-dibenzen (0,494g) và trietylamin (0,418ml) trong tetrahydrofuran (5ml) được khuấy ở 60°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel sử dụng 0-20% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 75B

Tert-butyl 3-(1-benzhydryl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Huyền phù chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 30A (100mg), hợp chất thu được từ Ví dụ 75A (77mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (7,47mg), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (7,16mg) và kali phosphat (104mg) trong tetrahydrofuran (1,5ml) và nước (0,500ml) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (Biotage) ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được tách ra, làm khô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel sử dụng 10-60% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 75C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(diphenylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Huyền phù chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 75B (30mg) và lithi hydroxit (2mg) trong tetrahydrofuran và metanol (2:1, 1ml) được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung HCl (0,2ml, 1M), cô và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel sử dụng 0-5% metanol/diclometan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 13,14 (s, 1H), 12,87 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, 4H), 6,93 (t, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 1H).

Ví dụ 76

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 76A

4-(2-((4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenyl)morpholin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-bromo-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và (2-morpholinophenyl)metanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 76B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-morpholinobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 76A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 76C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 76B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,78 - 2,86 (m, 4H).

Ví dụ 77

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(morpholin-4-yl)-1-phenylpropyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 77A

1-(3,3-dimetoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol

Dung dịch chứa 1-benzyl-1H-pyrazol (0,653g) trong tetrahydrofuran (5ml) đã được làm lạnh tới nhiệt độ -78°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch n-butyllithi 1,6M (2,84ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 60 phút, và 2-clo-1,1-dimetoxyetan (0,517ml) được bổ sung vào, và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm từ từ tới nhiệt độ trong phòng, và được bổ sung nước, chiết bằng ete, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel sử dụng 0-20% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 77B

4-bromo-1-(3,3-dimetoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 77A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 77C

3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropanal

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 77B (0,34g) và axit clohydric (2ml) trong tetrahydrofuran (3,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, hòa tan lại trong diclometan, làm khô bằng magie sulfat, lọc, và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 77D

4-(3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)morpholin

Huyền phù chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 77C (150mg), morpholin (0,117ml), axit axetic (0,062ml) và MP-$CNBH_3$ được mang trên nền rắn (Argonaut Technologies, 885mg, 2,63mmol/g) trong diclometan (4ml) và metanol (2ml) được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký HPLC đảo pha (30 - 100% CH_3CN/nước/0,1% TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 77E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-morpholino-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Huyền phù chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 30A (100mg), hợp chất thu được từ Ví dụ 77D (50mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (14mg), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (24mg) và kali phosphat (104mg) trong tetrahydrofuran (3ml) và nước (1,5ml) được gia nhiệt trong điều kiện vi sóng (Biotage) ở nhiệt độ 140°C trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, tách pha, và tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel sử dụng 10-60% etyl axetat/hexan làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 77F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(morpholin-4-yl)-1-phenylpropyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 77E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,96 (d, 4H), 3,82 - 3,90 (m, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,04 - 3,17 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,76 - 2,93 (m, 2H).

Ví dụ 78

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 78A

Tert-butyl 4-((4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-bromo-1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat thay cho (3-(dimetylamino)-phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 78B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 78A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 78C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 78B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 75B trong Ví dụ 75C. ^{1}H

NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,58 - 13,32 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,80 - 4,04 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,69 (d, 2H), 1,86 - 2,02 (m, 1H), 1,45 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,93 - 1,14 (m, 2H).

Ví dụ 79

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 79A

1-(2-(benzyloxy)benzyl)-4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-metyl-4-iodopyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và 1-(benzyloxy)-2-(bromometyl)benzen thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 79B

2-((4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenol

Trong bình đáy tròn dung tích 20ml, hợp chất thu được từ Ví dụ 79A (0,65g) được bổ sung vào diclometan (5ml) để thu được dung dịch. Dung dịch này được làm lạnh tới 0°C, và tribromoboran (1,7ml, 1M trong hexan) được bổ sung từ từ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, metanol (10ml) được bổ sung từ từ. Dung môi được loại bỏ, và phần cặn được hòa tan trong diclometan và tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (Varian, cột Superflash SF25-40g), rửa giải bằng 0-30% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 79C

Hợp chất thu được từ Ví dụ 79B (0,05g), 2-(morpholino)etanol (0,03g), di-tert-butyl azodicarboxylat (0,06g) và triphenylphosphin (0,1g) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh

(Varian, cột Superflash SF25-40g), rửa giải bằng 0-10% metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 79D

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(5-metyl-1-(2-(2-morpholinoetoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 79C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 79E

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 79D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,07 (d, 3H).

Ví dụ 80

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 80A

(2-(dimetylamino)phenyl)metanol

Trong bình đáy tròn dung tích 250ml, (3-(dimetylamino)phenyl)metanol (1g) và paraformaldehyt (2,5g) được bổ sung vào axit axetic (150ml) để thu được huyền phù. Natri xyanobo hydrua (2,6g) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi cô dung môi, nước và etyl axetat (1:1, 100ml) được bổ sung vào. Sau khi tách lớp, lớp nước được chiết bằng

etyl axetat (2x 20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (3x 50ml), dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2x 30ml), và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và cô, phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 và sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (Varian, cột Superflash SF40-80g), rửa giải bằng 0-20% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 80B

2-((4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)metyl)-N,N-dimetylanilin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 4-iodopyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol và hợp chất thu được từ Ví dụ 80A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 4A trong Ví dụ 4B.

Ví dụ 80C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(dimetylamino)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 80B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 80D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 80C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^1H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,37 (m, 6H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,71 (s, 6H).

Ví dụ 81

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 81A

4-(3-(2-((4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)phenoxy)propyl)morpholin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-morpholinopropan-1-ol thay cho 2-morpholinoetanol trong Ví dụ 79C.

Ví dụ 81B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(5-metyl-1-(2-(3-morpholinopropoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 81A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 81C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 81B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,44 (m, 9H), 6,95 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

Ví dụ 82

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 82A

(1-metylxyclohexyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng axit 1-metylxyclohexancarboxylic thay cho etyl 4,4-difloxyclohexancarboxylat trong Ví dụ 73A.

Ví dụ 82B

1-((1-metylxyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 82A thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol và 1H-pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 82C

4-bromo-5-metyl-1-((1-metylxyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 82B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B và tiếp đó dùng sản phẩm thu được này thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 82D

5-metyl-1-((1-metylxyclohexyl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 82C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63C trong Ví dụ 63D.

Ví dụ 82E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(5-metyl-1-((1-metylxyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (0,240g), hợp chất thu được từ Ví dụ 82D (0,135g), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (0,012g), kali phosphat (0,315g) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,022g) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (0,6ml), dioxan (0,4ml) và nước (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng nitrogen, bịt kín và gia nhiệt tới 110°C. Sau

3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội, pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml). Hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien 5% đến 45% etyl axetat/hexan trong 30 phút để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 82F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 82E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,85 (dt, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 - 7,30 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (m, 10H), 0,96 (s, 3H).

Ví dụ 83

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 83A

Metyl 4,4-dimetyl-2-(triflometylsulfonyloxy)xyclohex-1-encarboxylat

Huyền phù chứa NaH đã rửa bằng hexan (17g) trong diclometan (700ml) được bổ sung nhỏ giọt 5,5-dimetyl-2-metoxycacbonylxyclohexanon (38,5g) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được làm lạnh tới -78°C và anhydrit trifloaxetic (40ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 24 giờ. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 83B

Metyl 2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-encarboxylat

Hợp chất thu được từ Ví dụ 83A (62,15g), axit 4-clophenylboronic (32,24g), CsF (64g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2g) trong hỗn hợp dimetoxyetan /metanol theo tỷ lệ 2:1 (600ml) được gia nhiệt tới 70^0C trong 24 giờ. Hỗn hợp này được cô. Dietyl ete (4x 200ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được lọc. Dung dịch ete kết hợp được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 83C

(2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)metanol

Hỗn hợp của $LiBH_4$ (13g), hợp chất thu được từ Ví dụ 83B (53,8g) và ete (400ml) được bổ sung từ từ metanol (25ml) bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch HCl 1N kết hợp với làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng ete (3x 100ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng 0-30% etyl axetat/hexan.

Ví dụ 83D

1-[2-(4-clo-phenyl)-4,4-dimetyl-xyclohex-1-enylmetyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (340mg) và hợp chất thu được từ Ví dụ 83C (400mg) được hòa tan trong toluen (12ml). Xyanometylentributylphosphoran (462mg) được bổ sung vào, và dung dịch thu được được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch này được cô và tinh chế trên silicagel bằng cách sử dụng 10% etyl axetat trong hexan.

Ví dụ 83E

Tert-butyl este của axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 83D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 58A trong Ví dụ 58B.

Ví dụ 83F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 83E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 7D trong Ví dụ 7E. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 12,85 (bs, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,31 (m, 10H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,05 (bs, 2H), 1,88 (t, 2H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 84

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 84A

1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (bromometyl)-xyclohexan thay cho (bromometyl)xyclopentan trong Ví dụ 63A.

Ví dụ 84B

1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 84A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A và etyl iodua thay cho iodometan trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 84C

4-bromo-1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 84B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 84D

1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất thu được từ Ví dụ 84C (225mg) được cho vào bình và loại khí bằng N_2. Tetrahydrofuran (3ml) và toluen (2ml) được bổ sung vào và dung dịch này được làm lạnh tới -78°C. Triisopropyl borat (0,23ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung nhỏ giọt n-butyllithi (2,3 M trong hexan, 0,6ml) trong 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C và tiếp đó dung dịch pinacol đã được loại khí (135mg) trong tetrahydrofuran (1ml) được bổ sung trong 2 phút. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ -78°C, hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Nước (0,07ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được cô cho tới khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 84E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 84D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 84F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 84E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,87 (s, 1H), 12,61 - 12,90 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 3H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,83 (d , 2H), 3,01 (t, 2H), 2,54 (q, 2H), 1,76 - 1,93 (m, 1H), 1,58 - 1,72 (m, 3H), 1,52 (d, 2H), 1,08 - 1,25 (m, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,89 - 1,05 (m, 2H).

Ví dụ 85

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 85A

1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng ((1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)-metanol và pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 85B

1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 85A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 85C

4-bromo-1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 85B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 85D

1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 85C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 84C trong Ví dụ 84D.

Ví dụ 85E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(((1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 85D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 82D trong Ví dụ 82E.

Ví dụ 85F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 85E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,77 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (t, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (d, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,78 (s, 3H).

Ví dụ 86

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 86A

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng ((1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)-metanol và pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 86B

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 86A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 86C

4-bromo-1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 86B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 86D

1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 86C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 84C trong Ví dụ 84D.

Ví dụ 86E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]heptan-2-yl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Bình phản ứng được nạp hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (200mg), hợp chất thu được từ Ví dụ 86D (183mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (18,30mg), 1,3,5,7-tetrametyl-6-phenyl-2,4,8-trioxa-6-phosphaadamantan (10,34mg) và K_3PO_4 (263mg) và bình này được đậy bằng tấm ngăn và thổi N_2. Hỗn hợp đã được thổi khí chứa dioxan (1ml) và nước (1,000ml) được bổ sung vào chất phản ứng đã được loại khí và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 110°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước (15ml) và etyl axetat (3x 20ml). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc, và cô. Hợp chất nêu ở đề mục này được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (gradien từ 0 đến 50% etyl axetat/ hexan).

Ví dụ 86F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3,1,1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 85E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 12,56 - 13,01 (br s, 1H), 8,04 (d , 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 3H), 7,30 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,91 - 4,09 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,51 - 2,60 (m, 1H), 2,21 - 2,36 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,68 - 1,98 (m, 5H), 1,54 (s, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,85 (d, 1H).

Ví dụ 87

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metylpropyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 87A

(1-isobutylxyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa lithi diisopropylamit (2,0 M, 7,74ml) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung nhỏ giọt metyl xyclohexancarboxylat (2,0g) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (20ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, 1-iodo-2-metylpropan (1,956ml) được bổ sung nhỏ giọt dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (1ml). Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch HCl 1N (25ml) và pha loãng bằng nước (25ml) và chiết vào dietyl ete (50ml). Lớp ete được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Phần cặn được hòa tan trong dietyl ete (25ml) và lithi nhôm hydrua (1,0M trong tetrahydrofuran, 16,88ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (0,65ml), dung dịch NaOH 15% trong nước (0,65ml), nước bổ sung (1,95ml), tiếp đó magie sulfat được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được lọc và cô. Phần cặn được

đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 3% đến 20% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 87B

1-((1-isobutylxyclohexyl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 87A thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 87C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metylpropyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (0,150g), hợp chất thu được từ Ví dụ 87B (0,119g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,019g) và xesi cacbonat (0,259g) được khuấy cùng nhau trong N,N-dimetylformamit (0,45ml), dioxan (0,3ml) và nước (0,15ml) trong thiết bị phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được nạp vào cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 5% đến 50%. Este tương ứng được thu hồi, xử lý bằng diclometan (0,5ml) và TFA (0,5ml) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô, đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng cách sử dụng gradien 0,25% đến 2,5% metanol/diclometan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 13,19 - 12,64 (m, 2H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,90 - 1,68 (m, 1H), 1,28 (m, 10H), 1,19 - 1,09 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

Ví dụ 88

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 88A

Metyl 1-(2-metoxyetyl)xyclohexancarboxylat

Dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa lithi diisopropylamit (2,0M, 20ml) trong tetrahydrofuran (20ml) được bổ sung metyl xyclohexancarboxylat (5,0g) trong tetrahydrofuran (30ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút và dung dịch chứa 1-bromo-2-metoxyetan (5,86g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm và nhiệt độ được để tăng tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch NH_4Cl và chiết bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước (3x), nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 88B

(1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 88A (7,0g) trong dietyl ete (30ml) được bổ sung nhỏ giọt huyền phù chứa $LiAlH_4$ (1,32g) trong dietyl ete (50ml). Khi bổ sung hết, hỗn hợp này được hồi lưu trong 90 phút. Tiếp đó, làm lạnh tới 0°C và dung dịch NaOH 2N (50ml) được bổ sung từ từ vào. Khi chất bán rắn xuất hiện ở đáy bình, etyl axetat (300ml) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy mạnh trong 30 phút. Lớp trong bên trên được lắng gạn và etyl axetat (200ml) lại được bổ sung vào hỗn hợp và khuấy trong 15 phút nữa. Lớp hữu cơ bên trên được lắng gạn và kết hợp với lớp thu được ở trên. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch NaOH 2N trong nước, nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 88C

1-((1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 88B thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 88D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hỗn hợp của hợp chất thu được từ Ví dụ 1D (162mg) và hợp chất thu được từ Ví dụ 88C (100mg) trong dioxan (9ml) được bổ sung tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (17mg) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (3ml). Hỗn hợp này được thổi argon và khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator trong 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong diclometan để thu được sản phẩm, sản phẩm này được hòa tan trong diclometan (3ml) và TFA (3ml) và khuấy qua đêm. Sau khi làm bay hơi dung môi, phần cặn được đưa lên cột silicagel và rửa giải bằng 5% metanol trong diclometan để thu được axit tinh khiết. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,94 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,38 (m, 12H).

Ví dụ 89

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(2-metoxyetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 89A

4-iodo-1-(2-(2-metoxyetoxy)benzyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 2-metoxyetanol thay cho 2-morpholinoetanol trong Ví dụ 79C.

Ví dụ 89B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-(2-metoxyetoxy)benzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 89A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 89C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(2-metoxyetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 89B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,69 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ví dụ 90

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 90A

1-((1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 88B thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol và pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 90B

1-((1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 90A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 90C

4-iodo-1-((1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 90B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 65E trong Ví dụ 65F.

Ví dụ 90D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách trước hết dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 90C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E, và tiếp đó dùng sản phẩm của phản ứng này thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (m, 8 H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,59 (t, 2H), 1,34 (m, 10 H).

Ví dụ 91

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 91A

1-((1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetanol thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol và pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 91B

1-((1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 91A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 91C

1-((1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl)-4-bromo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 91B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 91D

1-((1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl)-5-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 91C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 84C trong Ví dụ 84D.

Ví dụ 91E

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 91D hợp chất thu được từ Ví dụ 86D trong Ví dụ 86E.

Ví dụ 91F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bixyclo[2,2,1]hept-5-en-2-ylmetyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 91E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 12,56 - 13,05 (br s, 1H), 7,79 (d, 1H) 8,04 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,54 - 2,59 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 1H), 1,33 (dd, 1H), 1,20 - 1,26 (m, 1H), 0,59 - 0,67 (m, 1H).

Ví dụ 92

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 92A

(3,3-dimetylxyclohexyl)metanol

Huyền phù chứa (metoxymetyl)triphenylphosphoni clorua (3,26g) trong tetrahydrofuran (20ml) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung nhỏ giọt n-butyllithi (2,5M, 5,94ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, tiếp đó 3,3-dimetylxyclohexanon (1,000g) dưới dạng dung dịch trong tetrahydrofuran (3ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (50ml) và rửa bằng dung dịch HCl 1N trong nước (50ml), nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, lọc và cô. Sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien 1% đến 5% etyl axetat/hexan để thu được vinyl ete. Chất này được hòa tan trong tetrahydrofuran (25ml) và bổ sung HCl (27,7ml) và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (50ml) và rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat và cô. Phần cặn được hòa tan trong metanol (10ml) và natri bo hydrua (0,090g) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dietyl ete (50ml) và rửa bằng dung dịch HCl 1M trong nước (50ml) và nước muối (50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô. Sắc ký trên silicagel rửa giải bằng gradien 5% đến 30% etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 92B

1-((3,3-dimetylxyclohexyl)metyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 92A thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 92C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-((3,3-dimetylxyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 92B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 92D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 92C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,58 - 0,91 (m, 6H), 0,85 (m, 6H), 0,79 (d, 2H).

Ví dụ 93

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 93A

1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-bromo-2-metoxyetan thay cho 2-clo-1,1-dimetoxyetan trong Ví dụ 77A.

Ví dụ 93B

4-iodo-1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 93A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 66B trong Ví dụ 66C.

Ví dụ 93C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 93B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 93D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 93C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 - 7,44 (m, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,09 - 3,24 (m, 5H), 2,99 (t, 2H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 2,24 - 2,38 (m, 1H).

Ví dụ 94

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 94A

1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 1-bromo-3-metoxypropan thay cho 2-clo-1,1-dimetoxyetan trong Ví dụ 77A.

Ví dụ 94B

4-iodo-1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 94A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 65E trong Ví dụ 65F.

Ví dụ 94C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 94B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 94D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 94C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 7H), 6,93 (d, 1H), 5,41 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,31 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,24 - 2,40 (m, 1H), 2,03 - 2,19 (m, 1 H). 1,27 - 1,47 (m, 2H).

Ví dụ 95

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 95A

Metyl 2-phenyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)axetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng dimetyl cacbonat thay cho 2-clo-1,1-dimetoxyetan trong Ví dụ 77A.

Ví dụ 95B

Metyl 3-bromo-2-phenyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)axetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 95A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 95C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng thay cho Ví dụ 95B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 95D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 95C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,84 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,31 - 7,51 (m, 9H), 6,93 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,99 (t, 2H).

Ví dụ 96

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 96A

1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng xyclohexylmetylbromua thay cho 2-clo-1,1-dimetoxyetan trong Ví dụ 77A.

Ví dụ 96B

1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-3-iodo-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 96A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 65E trong Ví dụ 65F.

Ví dụ 96C

tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 96B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 96D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 96C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (m, 1H), 7,22 - 7,40 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 5,51 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 1,85 - 1,99 (m, 1H), 1,80 (d, 1H), 1,48 - 1,71 (m, 4H), 0,86 - 1,14 (m, 6H).

Ví dụ 97

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 97A

Metyl 1-(3-metoxypropyl)xyclohexancarboxylat

Dung dịch được làm lạnh (-78°C) chứa lithi diisopropylamit (2,0M, 12ml) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung metyl xyclohexancarboxylat (1,42g) trong tetrahydrofuran (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút và dung dịch chứa 1-bromo-3-metoxypropan (1,73g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm và nhiệt độ được để tăng tới nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch NH_4Cl và chiết bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước (3x), nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 97B

(1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl)metanol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 97A (2,14g) trong dietyl ete (10ml) được bổ sung nhỏ giọt huyền phù chứa $LiAlH_4$ (0,380g) trong dietyl ete (20ml). Khi bổ sung hết, hỗn hợp này được hồi lưu trong 90 phút, và tiếp đó làm lạnh tới 0°C. NaOH (dung dịch 2N trong nước, 50ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (300ml) và rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Lọc và làm bay hơi dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 97C

1-((1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl)metyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 97B thay cho (3-(dimetylamino)phenyl)metanol và pyrazol thay cho 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 34A.

Ví dụ 97D

1-((1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 97C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63A trong Ví dụ 63B.

Ví dụ 97E

4-bromo-1-((1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 97D thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 63B trong Ví dụ 63C.

Ví dụ 97F

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách trước hết dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 97E thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 86D trong Ví dụ 86E, và tiếp đó dùng sản phẩm của phản ứng này thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (m, 6 H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,27 (t, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,30 (m, 14H).

Ví dụ 98

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 98A

4-Iodo-5-metyl-1-(2-((3-metyloxetan-3-yl)metoxy)benzyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (3-metyloxetan-3-yl)metanol thay cho 2-morpholinoetanol trong Ví dụ 79C.

Ví dụ 98B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách trước hết dùng hợp chất thu được từ thay cho Ví dụ 98A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E, và tiếp đó dùng sản phẩm của phản ứng này thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 6,97 (t, 2H), 6,82 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Ví dụ 99

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 99A

4-iodo-5-metyl-1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzyl)-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanol thay cho 2-morpholinoetanol trong Ví dụ 79C.

Ví dụ 99B

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(5-metyl-1-(2-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)benzyl)-1H-pyrazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 99A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 99C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 99B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,87 (m, 7H), 3,32 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

Ví dụ 100

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 100A

1-(2-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)benzyl)-4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng (1,4-dioxan-2-yl)metanol thay cho 2-morpholinoetanol trong Ví dụ 79C.

Ví dụ 100B

Tert-butyl 3-(1-(2-((1,4-dioxan-2-yl)metoxy)benzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 100A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E.

Ví dụ 100C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 100B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (m, 6H), 7,24 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 5H), 3,65 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

Ví dụ 101

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 101A

1-oxaspiro[2,5]octan

Dung dịch chứa trimetylsulfoni iodua (35,7g) trong DMSO khan (300ml) được bổ sung xyclohexanon (9,82g) kết hợp với khuấy. Hỗn hợp được đặt trong môi trường N_2 và dung dịch chứa kali tert-butoxit (16,83g) trong DMSO khan (200ml) được bổ sung từ từ vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ dưới môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (600ml), và chiết bằng dietyl ete (3x 200ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (200ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 101B

1-((4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclohexanol

Dung dịch chứa 4-iodo-5-metyl-1H-pyrazol (2,08g) trong N,N-dimetylformamit (1ml) được bổ sung hợp chất thu được từ Ví dụ 101A (3,1g) và Cs_2CO_3 (5,34g). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 5 phút trong thiết bị phản ứng vi sóng Biotage Initiator. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (400ml) và rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Hỗn hợp này được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được nạp vào cột silicagel 120g và rửa giải bằng 10% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 101C

4-iodo-1-((1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl)metyl)-5-metyl-1H-pyrazol

Dung dịch chứa hợp chất thu được từ Ví dụ 101B (260mg) trong tetrahydrofuran (15ml) được bổ sung NaH (97mg). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. 1-Bromo-2-metoxyetan (564mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Tiếp đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hexametylphosphoramit (5ml) và NaH (200mg) lại được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (200ml) và rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi, phần cặn được nạp vào cột silicagel

40g và rửa giải bằng 20% etyl axetat trong hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 101D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách trước hết dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 101C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 77D trong Ví dụ 77E, và tiếp đó dùng sản phẩm của phản ứng này thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (300 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,85 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,40 (m, 6 H), 7,28 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,25 (m, 3H), 3,01 (t, 2H), 2,14 (m, 3H), 1,33 (m, 10H).

Ví dụ 102

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 102A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(4-phenoxyphenyl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng axit 4-phenoxyphenylboronic thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 102B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(4-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 102A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H

NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 8H), 7,15 (t, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 5H), 4,98 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,02 (t, 2H).

Ví dụ 103

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 103A

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(3-phenoxyphenyl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng axit 3-phenoxyphenylboronic thay cho 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol trong Ví dụ 1E.

Ví dụ 103B

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(3-phenoxyphenyl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 103A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ ppm 12,86 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 7H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,01 (t, 2H).

Ví dụ 104

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[3-(4-nitrophenoxy)phenyl]pyridin-2-carboxylic

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-1H-indazol-4-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 187A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

Ví dụ 187C

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-indazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 187B thay cho hợp chất thu được từ ví dụ 1E trong Ví dụ 1F. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d_6) δ □ppm 12,89 (v br s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 8H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,95 (br t, 2H), 3,04 (br t, 2H).

Ví dụ 188

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic

Ví dụ 188A

1-benzyl-3-bromo-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng 3-bromo-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin thay cho 3-bromo-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin trong Ví dụ 141A.

Ví dụ 188B

1-benzyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 188A thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 84C trong Ví dụ 84D.

Ví dụ 188C

Tert-butyl 6-(8-(benzo[d]thiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)picolinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 188B thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 22A trong Ví dụ 22B.

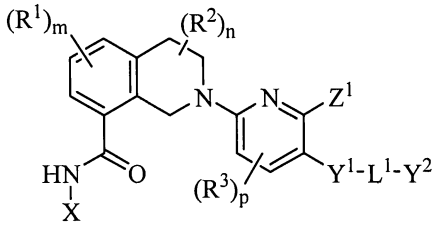
Ví dụ 188D

Axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế bằng cách dùng hợp chất thu được từ Ví dụ 188C thay cho hợp chất thu được từ Ví dụ 8B trong Ví dụ 8C. ^{1}H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d $_6$) δ ppm 9,42 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (br d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 7H), 7,01 (d, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (br t, 2H), 3,05 (br t, 2H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I),

hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này, trong đó:

X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm R^4;

Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, triazolyl hoặc pyridinyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^1 tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-O-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-S-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$,

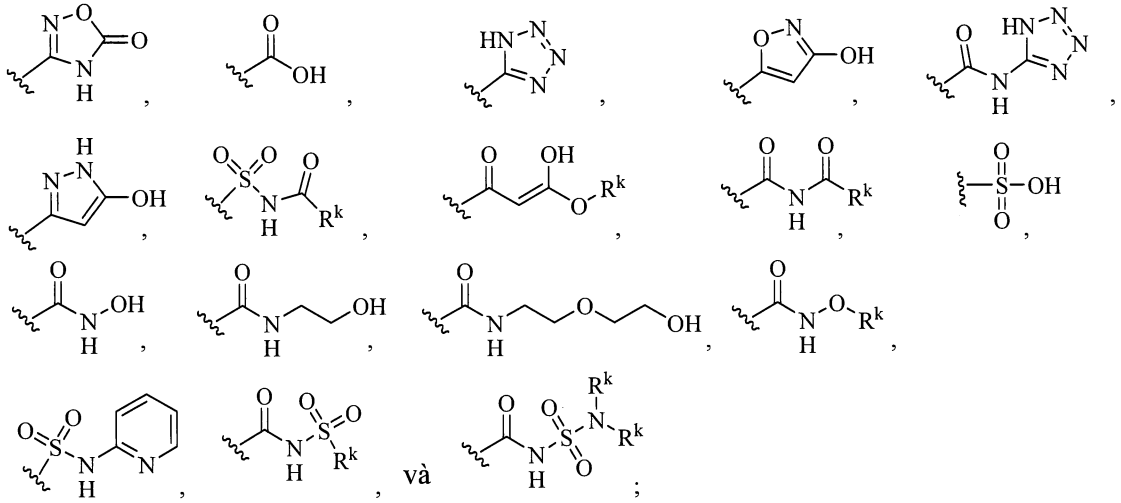
NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một hoặc hai vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-8} xycloalkan, C_{3-8} xycloalken, benzen, C_{5-6} heteroaren, C_{3-8} heteroxycloalkan, và C_{3-8} heteroxycloalken; trong đó mỗi Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SR^8, $S(O)R^8$, SO_2R^8, $C(O)R^8$, $CO(O)R^8$, $OC(O)R^8$, $OC(O)OR^8$, NH_2, NHR^8, $N(R^8)_2$, $NHC(O)R^8$, $NR^8C(O)R^8$, $NHS(O)_2R^8$, $NR^8S(O)_2R^8$, $NHC(O)OR^8$, $NR^8C(O)OR^8$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^8$, $NHC(O)N(R^8)_2$, $NR^8C(O)NHR^8$, $NR^8C(O)N(R^8)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^8$, $C(O)N(R^8)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^8$, $C(O)NHSO_2R^8$, $C(O)NR^8SO_2R^8$, SO_2NH_2, SO_2NHR^8, $SO_2N(R^8)_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)R^{11}$, $NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$, $OC(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(O)OR^9$, $C(=NOR^{10})NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}C(=NCN)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^{10}R^{11}$, $N(R^{10})S(O)_2R^{11}$, $NR^{10}C(=NR^{11})NR^{10}R^{11}$, $C(=S)NR^{10}R^{11}$, $C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$, halogen, NO_2, và CN; hoặc

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



R^1, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^2, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm đơteri, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

hai nhóm R^2 gắn với cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon này tùy ý tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^3, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

R^4, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $NR^{12}R^{13}$, OR^{12}, CN, NO_2, halogen, $C(O)OR^{12}$, $C(O)NR^{12}R^{13}$, $NR^{12}C(O)R^{13}$, $NR^{12}S(O)_2R^{14}$, $NR^{12}S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)R^{14}$ và R^{14};

R^5, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, OR^{15}, SR^{15}, $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15}, $C(O)R^{15}$, $CO(O)R^{15}$, $OC(O)R^{15}$, $OC(O)OR^{15}$, NH_2, NHR^{15}, $N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHS(O)_2R^{15}$, $NR^{15}S(O)_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{15}$,

$NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)NHR^{15}$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{15}$, $C(O)NHSO_2R^{15}$, $C(O)NR^{15}SO_2R^{15}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{15}, $SO_2N(R^{15})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I;

R^8, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SR^{16}, $S(O)R^{16}$, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $CO(O)R^{16}$, $OC(O)R^{16}$, $OC(O)OR^{16}$, NH_2, NHR^{16}, $N(R^{16})_2$, $NHC(O)R^{16}$, $NR^{16}C(O)R^{16}$, $NHS(O)_2R^{16}$, $NR^{16}S(O)_2R^{16}$, $NHC(O)OR^{16}$, $NR^{16}C(O)OR^{16}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{16}$, $NHC(O)N(R^{16})_2$, $NR^{16}C(O)NHR^{16}$, $NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{16}$, $C(O)N(R^{16})_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^{16}$, $C(O)NHSO_2R^{16}$, $C(O)NR^{16}SO_2R^{16}$, SO_2NH_2, SO_2NHR^{16}, $SO_2N(R^{16})_2$, CO(O)H, C(O)H, OH, CN, N_3, NO_2, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm R^8 aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, xycloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl; và

mỗi nhóm R^{10} và R^{11}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, phenyl và $(CH_2)_{1-4}$-phenyl; hoặc

R^{10} và R^{11}, hoặc R^{10} và R^9, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào cùng nhau tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^k, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl và C_{1-6} haloalkyl; trong đó nhóm R^k C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, hoặc xycloalkenyl;

mỗi nhóm R^{12} và R^{13}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl và $(CH_2)_{1-4}$ phenyl;

R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl và C_{1-4} haloalkyl;

R^{12} và R^{13}, hoặc R^{12} và R^{14}, trong mỗi lần xuất hiện, cùng với nguyên tử mà mỗi nhóm này gắn vào, tùy ý kết hợp với nhau để tạo thành nhóm heteroxyclyl;

R^{15}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxyclyl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, (O), OH, CN, NO_2, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br và I;

R^{16}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, aryl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, heteroaryl, xycloalkyl, và xycloalkenyl; trong đó nhóm R^{16} C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, và $OCH_2CH_2NHCH_3$;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0, 1 hoặc 2;

r bằng 0, 1 hoặc 2;

trong đó tổng của s và r bằng 0, 1, hoặc 2;

m bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

và p bằng 0, 1, hoặc 2.

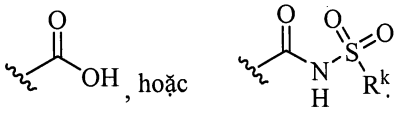
2. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 1, trong đó:

Y^1 là pyrolyl, pyrazolyl, hoặc triazolyl.

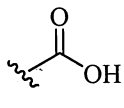
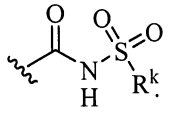
3. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 1, trong đó:

Y^1 là pyridinyl.

4. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 2, trong đó:

Z^1 là  hoặc

5. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 3, trong đó:

Z^1 là  , hoặc 

6. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 2, trong đó:

L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl; trong đó

R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện, là nhóm R^{15} hoặc hydro; và

q bằng 1, 2, hoặc 3.

7. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 3, trong đó:

L^1 là $(CR^6R^7)_q$; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl; trong đó

R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện, là nhóm R^{15} hoặc hydro; và

q bằng 1, 2, hoặc 3.

8. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 2, trong đó:

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$ NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$;

s bằng 0;

r bằng 0 hoặc 1;

R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và

R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện, là hydro.

9. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 3, trong đó:

L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}C(O)$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$C(O)NR^{6A}$-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-NR^{6A}-$(CR^6R^7)_r$, $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$ NR^{6A} -$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$NR^{6A}S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$;

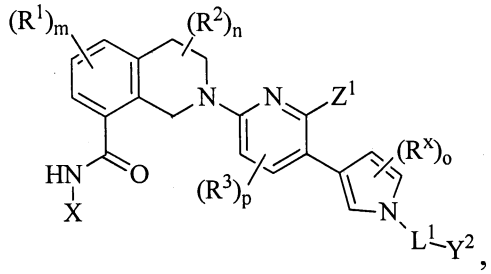
s bằng 0;

r bằng 0 hoặc 1;

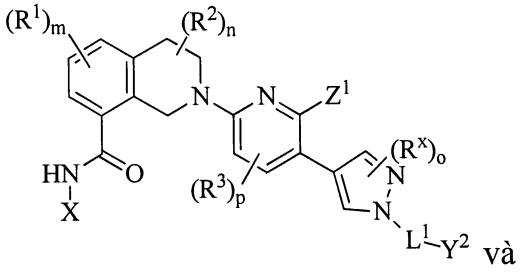
R^{6A} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_{1-6} alkyl; và

R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện, là hydro.

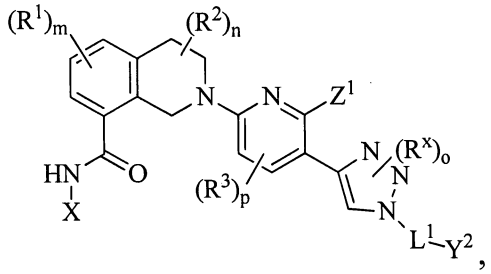
10. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này, trong đó hợp chất này có công thức (II), công thức (III) hoặc công thức (IV):



Công thức (II),



và Công thức (III),



Công thức (IV),

trong đó

X là benzo[d]thiazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm R^4;

R^x, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^5, $CO(O)R^5$, CO(O)H, CN, F, Cl, Br và I;

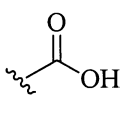
L^1 được chọn từ nhóm bao gồm $(CR^6R^7)_q$, $(CR^6R^7)_s$-C(O)-$(CR^6R^7)_r$, và $(CR^6R^7)_s$-$S(O)_2$-$(CR^6R^7)_r$; và

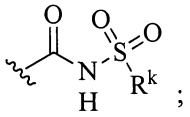
Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-11} alkyl mạch nhánh, C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, C_{4-7} xycloalkenyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó Y^2 tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8, OR^8, SO_2R^8, $CO(O)R^8$, NHR^8, $N(R^8)_2$, C(O)H, OH, CN, NO_2, F, Cl, Br và I; hoặc

L^1 là liên kết; và

Y^2 được chọn từ nhóm bao gồm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl; trong đó nhóm C_{3-7} xycloalkyl, phenyl, và C_{3-7} heteroxyclyl được ký hiệu bằng Y^2 tùy ý được ngưng tụ với một vòng benzen; trong đó mỗi Y^2 và mỗi vòng ngưng tụ với nhóm Y^2 tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^8 và $C(O)NHR^8$;

Z^1 được chọn từ nhóm bao gồm



,và


;

R^1 không có mặt;

R^2, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 không có mặt;

R^4, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm OR^{12} và halogen;

R^5, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, aryl, và xycloalkyl;

mỗi nhóm R^6 và R^7, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, R^{15}, và $CO(O)R^{15}$;

R^8, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, heteroxyclyl, và xycloalkyl; trong đó nhóm R^8 C_{1-6} alkyl, và C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm R^{16}, OR^{16}, SO_2R^{16}, $C(O)R^{16}$, $N(R^{16})_2$, OH, F, Cl, Br và I; trong đó nhóm

R^8 aryl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl, F, Cl, Br và I;

R^k, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập là nhóm C_{1-6} alkyl;

R^{12} là C_{1-4} alkyl;

R^{15}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, và aryl; trong đó nhóm R^{15} C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkoxy, và heteroxycloalkyl;

R^{16}, trong mỗi lần xuất hiện, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, aryl, heteroxycloalkyl, và heteroaryl;

q bằng 1, 2, hoặc 3;

s bằng 0;

r bằng 0, hoặc 1;

m bằng 0;

n bằng 0, hoặc 1;

o bằng 0, 1, hoặc 2; và

p bằng 0.

11. Hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của hợp chất này theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{4-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(5,6-diflo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(4-flophenyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-flo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(6-metoxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 3-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-{8-[(7-clo-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-xyanobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-clobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(pyridin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-xyano-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(naphtalen-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(hydroxymetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(benzyloxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-3-(etoxycarbonyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-3-carboxy-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-hydroxybenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,4-dihydro-2H-chromen-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-flobenzyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-{[3-(dimetylamino)propyl]amino}-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-flo-3-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(pyridin-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[2-(dimetylamino)etoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,3-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,5-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,6-diflobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-nitrobenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2,2-dimetylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(triflometyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(biphenyl-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclopentylmetyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-formylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-3-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-phenylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{3-[(dimetylamino)metyl]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(metylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3,5-di-tert-butylbenzyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-ylsulfonyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4,4-difloxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(triflometyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(diphenylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(morpholin-4-yl)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[3-(morpholin-4-yl)-1-phenylpropyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(dimetylamino)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{2-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]benzyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[2-(4-clophenyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-en-1-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(xyclohexylmetyl)-5-etyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,5R)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metylpropyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(2-metoxyetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1R,2R,4R)-bixyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ylmetyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(3-metoxy-1-phenylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(4-metoxy-1-phenylbutyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-metoxy-2-oxo-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(2-xyclohexyl-1-phenyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{2-[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)-2-metylpropoxy]benzyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)benzyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[2-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)benzyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-benzyl-5-(etoxycarbonyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-carboxy-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(4-metylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrol-3-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzoyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-5-xyano-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(piperidin-1-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6,6'-bis[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3,3'-bipyridin-2,2'-dicarboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(piperidin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-(xyclohexyloxy)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-phenoxy-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-[metyl(phenyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(metoxymetyl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[3,3-dimetyl-1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetyl)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(3-metoxypropyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-(1-{[1-(2-metoxyetyl)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1R,2R,3R,5S)-2-(2-metoxyetyl)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-3-yl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[1-xyclohexyl-3-(morpholin-4-yl)propyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[3-(morpholin-4-yl)propoxy]xycloheptyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[(1S,2R,5S)-6,6-dimetylbixyclo[3.1.1]hept-2-yl]metyl}-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3'-metyl-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(5-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(1-metylxyclohexyl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-xyano-2'-[xyclohexyl(metyl)amino]-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxyxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({1-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-2-metyl-1-{[1-(morpholin-4-yl)xyclohexyl]metyl}-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-hydroxyetoxy)xyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dimetoxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

N-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-{5-[5-xyano-1-(xyclohexylmetyl)-2-metyl-1H-pyrol-3-yl]-6-[(metylsulfonyl)carbamoyl]pyridin-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-carboxamit;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(2-metoxyetoxy)xycloheptyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(1,4-dioxan-2-ylmetoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[5-metyl-1-({1-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]xyclohexyl}metyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2,3-dihydroxypropoxy)xycloheptyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(5-xyano-1-{[1-(dimetylamino)xyclohexyl]metyl}-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylsulfonyl)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-{[1-(2-metoxyetoxy)-3,3-dimetylxyclohexyl]metyl}-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3'-metyl-2'-(piperidin-1-yl)-3,4'-bipyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-(1-xyclohexyl-3-metoxypropyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-[1-({3,3-dimetyl-1-[2-(metylamino)etoxy]xyclohexyl}metyl)-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-2-carboxylic;

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{5-metyl-1-[(2,6,6-trimetyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)metyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic; và

axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-(1-benzyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)pyridin-2-carboxylic.

12. Hợp chất axit 6-[8-(1,3-benzothiazol-2-ylcarbamoyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-3-{1-[(1-metoxy-3,3-dimetylxyclohexyl)metyl]-5-metyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-carboxylic hoặc muối được chấp nhận trong điều trị của nó.

13. Dược phẩm để điều trị bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tủy xương, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu limphô mạn tính, bệnh ung thư kết -trực tràng, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh bạch cầu nguyên bào limphô, u limphô dạng nang, bệnh bạch huyết ác tính có nguồn gốc tế bào T hoặc tế bào B, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh u tủy, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc bệnh ung thư lá lách, dược phẩm này chứa tá dược và lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất hoặc muối được chấp nhận trong điều trị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.